

ANNÉE 1943.

N°

186

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

MARCHAND (Andrée)

Née le 31 Juillet 1915, à Genay (Ain)

Présentée et soutenue publiquement le 25 JUIN 1943

LE MÉTAMORPHISME AMYLOÏDE

**A propos de 3 observations d'amylose
dans un syndrome type Paltauf-Sternberg**

Président : M. FIESSINGER, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1943

ANNÉE 1943

N°.....

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

MARCHAND (Andrée)

Née le 31 Juillet 1915, à Genay (Ain)

Présentée et soutenue publiquement le.....19

LE MÉTAMORPHISME AMYLOÏDE

**A propos de 3 observations d'amylose
dans un syndrome type Paltauf-Sternberg**

Président : M. FIESSINGER, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1943

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	POLONOVSKI
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CHALEROL.
Pathologie chirurgicale.....	PETIT-DUTAILLIS.
Anatomie pathologique.....	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	DUVOIR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LIAN.
Pathologie expérimentale et comparée....	HENRI BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	CHIRAY.
	ABRAMI.
Clinique médicale.....	FIESSINGER.
	HARVIER.
	PASTEUR-VALLERY-RADOT.
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Clinique des maladies des enfants.....	ROBERT DEBRÉ.
Clinique des maladies mentales et des ma- ladies de l'encéphale.....	LEVY-VALENSI.
Clinique des maladies cutanées et syphi- litiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	CADENAT.
Clinique chirurgicale.....	MONDOR.
	QUENU.
Clinique ophtalmologique.....	BROCC.
Clinique urologique	VELTER.
	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements.....	COUVELAIRE.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique.....	PORTES.
Clinique chirurgicale infantile et ortho- pédie	MOCQUOT.
Clinique thérapeutique médicale.....	LEVEUF.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LOEPER.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	LEMAITRE.
Clinique propédeutique.....	SENEQUE.
Clinique de la Tuberculose.....	M. VILLARET.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'a- dulte	TROISIER.
Clinique cardiologique	MATHIEU.
Clinique de neuro-chirurgie	DONZELOT.
Assistance Médico-Sociale.....	CLOVIS VINCENT.
	N.
Professeurs sans chaire.....	DOGNON.
	GIROUD.
	HAZARD.
	JAYLE.
	JOANNON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGREGÉS EN EXERCICE

MM.

Pathologie chirurgicale.. AMELINE.
 Pathologie médicale..... BARIETY.
 Pathologie médicale BERNARD ETIENNE.
 Hydrologie..... BESANÇON JUSTIN.
 Bactériologie..... BONNET.
 Pathologie médicale..... BOULIN.
 Pathologie médicale..... BROUET.
 Histologie BULLIARD.
 Pathologie médicale..... CACHERA.
 Anatomie CORDIER.
 Pathologie médicale COSTE.
 Urologie COUVELAIRE.
 Anatomie pathologique DELARUE.
 Pathologie médicale DELAY.
 Physique DESGREZ H.
 Médecine légale DESOILLE.
 Obstétrique DIGONNET.
 Physique DOGNON.
 Pathologie chirurgicale FEVRE.
 Pathologie chirurgicale.. FUNCK-BRENTANO
 Parasitologie GALLIARD.
 Pathologie médicale..... GARCIN.
 Anatomie pathologique . MILLE GAUTHIER-VILLARS

MM.

Pathologie médicale..... DE GENNES.
 Pathologie médicale..... HAGUENAU.
 Obstétrique LACOMME
 Obstétrique LANTUEJOUL.
 Parasitologie LAVIER.
 Pathologie médicale LELONG.
 Pathologie expérimentale LEMAIRE.
 Pathologie médicale ... LENEGRE.
 Pharmacologie Mlle J. LEVY.
 Pathologie médicale MARCHAL.
 Pathologie chirurgicale MENEGAUX.
 Pathologie médicale MOLLARET.
 Pathologie médicale MOUQUIN.
 Pathologie chirurgicale . PATEL.
 Pathologie chirurgicale .
 Ophtalmologie RENARD.
 Physiologie RICHET.
 Pathologie chirurgicale .
 Pathologie chirurgicale . SICARD.
 Pathologie médicale SOULIE.
 Obstétrique SUREAU.
 Pathologie médicale TURPIN.
 Pathologie chirurgicale . WILMOTH.

III. — AGREGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

Pathologie chirurgicale.. ALGLAVE.
 Physiologie CHAILLEY-BERT.
 Obstétrique GUÉNIOT.
 Pathologie chirurgicale.. HEITZ-BOYER.
 Anatomie pathologique.. HUGUENIN.

MM.

Obstétrique LE LORIER.
 Parasitologie NEVEU-LEMAIRE.
 Obstétrique VAUDESCAL.
 Médecine légale..... PIEDELIEVRE.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.
ALAJOUANINE.
BRULÉ.
CHABROL.
CHEVALIER.
LAROCHÉ G.
MOREAU.
SEZARY.

} Clinique
médicale.

MM.
BASSET.
GATELLIER.
de GAUDART
d'ALLAINES
MOULONGUET
MOURE.

} Clinique
chirurgicale

MM.
ECALLE
VIGNES

} Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Education physique.....	CHAILLEY-BERT, agrégé
Radiologie clinique.....	LEDOUX-LEBARD.
Stomatologie	DECHAUME.
Puériculture	N...

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR FIESSINGER

Professeur de Clinique Médicale à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôtel Dieu
Officier de la légion d'Honneur

*Qui nous a aidé de ses conseils
et a bien voulu nous faire l'hon-
neur d'accepter la présidence de
notre thèse.*

*En témoignage de notre recon-
naissance et fidèle attachement.*

A MES MAITRES DE L'EXTERNAT

MONSIEUR LE DOCTEUR HOUDARD

Chirurgien des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR CARRIE

Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR WEILL

Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR NICAUD

Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE PROFESSEUR PASTEUR VALLERY-RADOT

Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ HAGUENAU

Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE PROFESSEUR FIESSINGER

Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR CLEISZ

Accoucheur des Hôpitaux

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEROUX

INTRODUCTION

Depuis ses premières descriptions, l'amylose a suscité de nombreux travaux.

L'existence plusieurs fois signalée de cette maladie dans la lymphogranulomatose maligne devait inciter à établir entre elles un rapport étiologique.

La fréquence relative de cette association nous a conduit à reprendre l'étude des causes et des facteurs pathogéniques de l'amylose. Depuis les expériences de DOMAGK, KUCZINSKI, LETTERER, la relation qui semble exister entre la globuline et la substance amyloïde et sa production expérimentale par phénomène de choc leur a donné un intérêt tout particulier.

Sans prétendre apporter aucune donnée nouvelle, nous avons cru intéressant de reprendre ce problème à propos de trois observations recueillies dans le service de notre Maître, le Professeur FIESSINGER.

Nous n'insisterons pas sur la maladie amyloïde dont les caractères cliniques sont maintenant bien connus. Après une étude d'ensemble nous signalerons les particularités qui l'intègrent avec la maladie de Hodgkin au groupe des réticuloses.

Après avoir reconnu le rôle des éléments réticulo-endothéliaux dans la genèse de l'amylose, nous essayerons d'envisager comment les lésions hodgkiniennes et le terrain sur lequel elles évoluent peuvent entrer dans sa pathogénie.

HISTORIQUE

La substance amyloïde fut reconnue pour la première fois dans le parenchyme hépatique par PORTAL en 1813, puis dans le rein par MECKEL en 1816.

Plus tard elle fut étudiée par RAYER et ROKITANSKY qui décrivent, en 1842, ses rapports avec les cachexies.

En 1853, MECKEL la colore en brun par l'iode, découvre la réaction iodo-sulfurique. C'est alors que VIRCHOW la considérant comme un hydrate de carbone appelle la lésion « dégénérescence amyloïde ».

Mais les travaux ultérieurs, ceux de KÉKULÉ et SCHMIDT en 1859, démontrent qu'elle est en réalité du groupe des protides.

ODDI, en 1894, grâce à la méthode de digestion artificielle, puis KRAVKOW y mettent en évidence l'acide chondroïtine sulfurique. Cette découverte eut un grand succès, grâce à elle on espérait pouvoir saisir une des phases les plus importantes de la formation de la substance amyloïde, qu'on regardait dès lors comme un composé protéique de l'acide chondroïtine sulfurique.

Parmi les expérimentateurs, BIRSCH-HIRSCHFELD, en 1882 reproduit l'amylose avec du pus de malade atteint de dégénérescence amyloïde. BOUCHARD et CHARRIN, en 1883, la provoquent chez l'animal par injection de pus bleu.

En 1894, BRAULT signale une modification particulière des humeurs.

En 1898, NOWACK produit l'amylose chez la poule par injection de bouillon putréfié. Peu à peu se fait jour la notion que la dégénérescence amyloïde est le résultat de mise en liberté d'albumines dégradées.

KUCZINSKI, en 1922, nourrit des souris de fromage et de pain, la caséine transformée en amyloïde se déposerait dans les tissus. Au cours de ses recherches, il entrevoit, le premier, le rôle possible du tissu réticulo-endothélial dans la genèse de la substance amyloïde.

En 1923, DOMAGK injecte des cultures microbiennes et propose l'hypothèse encore admise à l'heure actuelle du parallélisme entre action anti-infectieuse et production de l'amylose.

Ces expériences sont reprises par LETTERER, qui publie en 1927 un important mémoire. Il pense qu'il s'agit d'un phénomène de choc humoral et obtient l'amyloïde avec des corps simples à l'état colloïdal. Enfin, il fait remarquer le bouleversement de l'équilibre des protides du sérum.

En 1927, SMETAMA montre que l'apparition de l'amylose par ces procédés est retardée par un blocage réticulo-endothélial.

ACHARD, BARIÉTY, CODOUNIS et leur élève HADJIGEORGES, reprennent en France ces expériences et obtiennent les mêmes résultats par injection intraveineuse de caséinate de soude chez le chien; ils retrouvent les mêmes modifications humorales.

Le tableau clinique de l'affection se modifie également. Les observations de MM. LABBÉ et BOULIN, PASTEUR VALLÉRY-RADOT, BRULÉ et LAUDAT, ACHARD, BARIÉTY, ABRAMI, Mme Bertrand FONTAINE, l'élargissent et le précisent.

Depuis ces travaux, nombreuses sont les recherches publiées sur la nature de la substance amyloïde, le mécanisme de sa fabrication et son évolution. Une nouvelle étape

a été accomplie par les intéressantes recherches d'EHRSTRÖM, en 1939, sur la présence de l'acide chondroïtine sulfurique dans l'héparine.

Mais à l'heure actuelle le problème de l'amylose reste toujours posé. La notion du système réticulo-endothélial, la connaissance de sa physiologie et de sa pathologie sont autant d'éléments qui doivent entrer en ligne de compte dans une telle question.

CHAPITRE PREMIER

CARACTÈRES GÉNÉRAUX DE LA SUBSTANCE AMYLOÏDE

ASPECT MORPHOLOGIQUE.

La substance amyloïde apparaît avant tout comme une masse amorphe, homogène.

Dans certains cas cependant, comme l'ont signalé SCHESTER, SCHMIDT, MAXIMOFF, elle prend une structure cristalline sur le bord libre des dépôts. Cette disposition a été retrouvée dans l'amylose expérimentale; KUCKZINSKY et DOMAGK pensent que cette cristallisation est due au changement de la solubilité du gel colloïdal et que certains produits, tels que la tyrosine ou des acides aminés, interviennent pour modifier cette solubilité.

LETTERER, d'autre part, a pu suivre les phases du processus : d'abord apparaissent des cristaux isolés en fines aiguilles, qui se groupent en druses et disparaissent au centre laissant place à une substance amyloïde homogène.

La structure cristalloïde représenterait donc un stade initial dans le processus de sa formation.

CONSTITUTION CHIMIQUE.

Après l'erreur initiale de VIRCHOW, la nature protéique de la substance amyloïde est reconnue. KUENE et RUDNEW

y découvrent du soufre, ODDI isole l'acide chondroïtine sulfurique. CHANTEMESSE et PODWYSSOTSKY, en 1901, émettent l'hypothèse de sa combinaison avec la substance hyaline qui serait le stade précurseur de l'amylose.

Mais HANSEN, en 1908, démontre que la substance amyloïde ne contient pas cet acide lorsqu'elle est obtenue par brassage mécanique. Son taux est cependant élevé dans les organes amyloïdes et DRESEL le retrouve dans le sang des sujets atteints. Son rôle est encore discuté et l'on peut se demander avec OBERLING, s'il est la cause de l'amylose, s'il apparaît comme un produit accessoire dans la dégénérescence amyloïde, ou si sa formation et celle de l'amyloïde sont deux processus parallèles mais indépendants l'un de l'autre.

Les études approfondies de SCHMIEDEBERG et ses collaborateurs font de la substance amyloïde un corps complexe voisin des sérum-globulines. Elle paraît en effet se former à partir des globulines du sérum, par libération d'un groupement hydrocarboné, l'hyaloïdine, à caractères fortement réducteurs. Or, dans différentes conditions, par exemple la transformation de l'albumine en collagène, l'hyaloïdine se sépare de son noyau protéique, donnant naissance à la chondroïtine, puis à l'acide chondroïtine sulfurique, par addition de deux molécules d'acide sulfurique. Selon cette théorie de SCHMIEDEBERG, l'acide chondroïtine sulfurique doit être considéré comme un produit secondaire, mais qui pourrait favoriser la précipitation ultérieure des globulines autour des premiers dépôts.

L'affinité spéciale de cette substance pour les tissus élastiques riches en acide chondroïtine sulfurique explique bien le double rôle de cet acide : ou bien il aurait une action spécifique liée pour LEUPOLD à la présence du soufre, ou bien il interviendrait par son caractère acide en modifiant le Ph tissulaire. Ce ne sont que des hypothèses, non

tranchées à l'heure actuelle, mais éclairées par des faits nouveaux que nous envisagerons plus loin.

Les auteurs modernes ont montré qu'en réalité il n'y a pas qu'une seule substance amyloïde, mais, avec des formules voisines, une pluralité de substances légèrement différentes les unes des autres. Cette pluralité, soutenue par HANSEN, s'observe d'ailleurs sur les coupes histologiques, par affinité élective de chacune pour différents colorants.

RÉACTIONS CHIMIQUES.

La nature amyloïde des dépôts est confirmée par un certain nombre de réactions chimiques particulières. Deux d'entre elles furent déjà utilisées par MECKEL et VIRCHOW :

— La coloration en brun acajou par la teinture d'iode ou la solution de lugol, et virage au bleu par l'acide sulfurique dilué, appliqué secondairement.

— La réaction métachromatique au violet de Paris, qui teinte les parenchymes en violet uniforme et les lésions amyloïdes en rouge groseille. Cette réaction fondamentale est la plus constante, elle semble colorer le noyau protéique même de la substance amyloïde.

Cette matière est encore colorée en jaune orange par la safranine, en bleu par le vert de méthyle et le vert d'iode. Les dissolvants des graisses, alcool, éther, n'influencent pas ces réactions, les acides de même, à part l'acide acétique après traitement iodé. Toutes disparaissent sous l'action destructive des alcalins.

Ces diverses colorations permettent de porter un diagnostic certain, mais elles ne sont pas toutes concordantes : chacune fait appel à un groupe moléculaire différent et les diverses substances amyloïdes ont des constitutions chimiques variées. La substance amyloïde jeune, ne donne souvent que la métachromasie au violet de Paris, les réactions iodées étant plus tardives. Ces anomalies tinctoriales

évoquent des degrés de maturation divers et sont bien connues depuis la réalisation expérimentale de l'amylose, (LETTERER a suivi ces variations sur un organe amyloïde greffé chez un animal sain).

Enfin, la coloration élective au rouge Congo fut décrite par BENNHOLD en 1922 : une solution de rouge Congo à 1 % colore uniquement les tissus imprégnés; elle colore également les fibres élastiques mais reste élective si l'on a soin de plonger les coupes dans une solution alcaline (carbonate de soude ou de lithine); le parenchyme normal est décoloré, tandis que les territoires infiltrés prennent une teinte rouge. L'emploi du rouge Congo n'est pas seulement indiqué en technique histologique, il permet encore d'obtenir une coloration vitale de l'amyloïde. Injecté à l'animal sain, le colorant reste décelable dans le sang circulant pendant un certain temps, il est ensuite éliminé par le foie, le tube digestif, les reins. Chez l'animal atteint d'amylose le sang prélevé est vite décoloré du fait de l'absorption du rouge Congo par la substance amyloïde.

En pathologie humaine, cette affinité est précieuse pour le diagnostic de l'amylose, notamment à son stade initial.

ÉVOLUTION DES DÉPÔTS AMYLOIDES.

Dans de rares cas, la substance amyloïde peut être le siège de processus de calcification ou d'ossification (GLAUS, ECOFFEY).

NEUBERG a montré la possibilité de résorption humorale par des ferments intracellulaires proches de la trypsine, KUCZINSKY, la dissolution partielle des dépôts amyloïdes. Pourtant, la plupart des auteurs s'accordent à reconnaître qu'elle résiste parfaitement aux ferments digestifs de l'organisme et aux ferments leucocytaires; KUHN et RUDNEFF ont trouvé des masses amyloïdes intactes au niveau d'un abcès hépatique.

D'après OBERLING, rien ne prouve la résorption humorale de la substance amyloïde, il semble bien qu'une fois formée elle persiste indéfiniment. Elle se comporte alors comme un corps étranger, provoquant dans les tissus environnants, soit des altérations régressives, soit des troubles circulatoires par compression.

Contrairement à l'opinion classique*, d'après les travaux récents l'amylose est susceptible de régression spontanée et même de guérison, tant que les lésions ne sont pas trop avancées. Déjà, les constatations expérimentales de DOMAGK et LETTERER avaient montré que l'amylose viscérale de la souris disparaissait presque aussi vite qu'elle était apparue, selon les variations des conditions d'expérience.

Nous reviendrons plus loin sur l'existence de ces formes curables de l'amylose, mais il semble que seule la persistance de la cause nocive et le stade trop avancé des lésions amyloïdes expliquent leur caractère habituel d'incurabilité.

CHAPITRE II

LES LÉSIONS AMYLOIDES ET LEURS MANIFESTATIONS CLINIQUES

A. — ANATOMIE PATHOLOGIQUE

ASPECT MACROSCOPIQUE.

C'est avant tout sur les lésions anatomiques que se fonde la notion de l'amylose. Cette infiltration se localise dans les divers organes, mais paraît prédominer dans le système réticulo-endothélial. KUCKZINSKI, en 1921, avait déjà constaté que les dépôts amyloïdes expérimentaux se faisaient avec prédilection sur les éléments de ce système.

Tantôt l'infiltration frappe, d'une façon prépondérante et exclusive, un seul organe ou un seul tissu. Tantôt elle s'entasse en un point et constitue une tumeur amyloïde.

Le plus souvent l'amylose est généralisée : foie, rate, reins sont atteints, leur volume est notablement augmenté, mais leur forme générale conservée. La surface des organes est lisse, la tranche de section présente une infiltration amyloïde diffuse en larges placards, ou disséminée sur le parenchyme en ilots ou grains translucides comparés par les auteurs à du sagou cuit.

La nature amyloïde des lésions est révélée, soit directement sur l'organe par coloration à l'iode, soit sur les coupes histologiques préalablement fixées à l'alcool.

ASPECT HISTOLOGIQUE.

Quel que soit l'organe atteint, les dépôts amyloïdes apparaissent d'abord électivement dans les parois vasculaires et en particulier celles des petits vaisseaux. Dans les capillaires, l'infiltration se localise dans la basale de l'endothélium, plus rarement dans l'adventive. Dans les artérioles, elle débute par la tunique moyenne, de là progresse excentriquement et concentriquement. En dedans, l'infiltration respecte toujours l'endothélium vasculaire qui est refoulé vers la lumière du vaisseau. En dehors, au contraire, la tunique moyenne gonflée semble éclatée, la substance amyloïde se répand dans le tissu interstitiel adjacent.

Cette atteinte systématisée essentiellement aux parois vasculaires retentit secondairement sur les parenchymes. Les dépôts se comportent comme un corps étranger donnant naissance au tissu de granulation avec cellules géantes. Souvent les tissus environnants sont altérés par compression et troubles circulatoires, les cellules épithéliales peuvent subir des phénomènes de dégénérescence graisseuse ou de nécrose.

On a longtemps discuté sur la situation intra ou extracellulaire des dépôts amyloïdes. Ils furent tantôt considérés comme une dégénérescence cellulaire (HAYEM et COMIL), tantôt comme un produit de sécrétion cytoplasmique (MAXIMOFF). On admet actuellement avec WAGNER, WICHMAN, PADILLON, le siège extracellulaire des lésions. Pour OBERLING, en 1927, dans son article sur le problème de l'amylose, « tout le monde s'accorde à reconnaître que l'amyloïde ne se forme pas dans les cellules mais en dehors d'elles, à la façon d'une substance fondamentale ».

Cette substance apparue dans les parois vasculaires semble précipiter de façon élective au contact des cellules épithéliales comme à la surface des fibres élastiques. PE-

TERS, ASKANAZY ont constaté qu'elle apparaît sous forme d'un fin liseré au contact des cellules, tout le long de leur surface. MASSON publie l'observation très démonstrative d'un épithélioma cutané à stroma amyloïde : les traînées cancéreuses pénètrent dans un derme très riche en fibres élastiques, au fur et à mesure qu'elles progressent chaque fibre élastique s'entoure d'un manchon amyloïde.

La formation de l'amyloïde n'est pas sans analogie avec la transformation de l'albumine en collagène. Les travaux de NAGEOTTE ont appris que la formation du collagène se produit en milieu neutre, en dehors des cellules, mais sous l'influence de substances ou de ferments sécrétés par elles. Il importe toutefois de faire quelques réserves à cette conception, puisqu'en pathologie expérimentale, MM. ACHARD, VERNES, BARETY, CODOUNIS, ont trouvé des particules amyloïdes dans l'intérieur des cellules rénales, et en pathologie humaine, MM. LABBÉ, Justin BEZANÇON, dans les cellules hépatiques d'un fragment prélevé par biopsie et imprégné au tannin d'argent.

ÉTUDE DES DIFFÉRENTS ORGANES.

Le rein amyloïde est gros, lourd, sa surface est lisse, brillante, jaunâtre. A la coupe, la surface de section apparaît exsangue, miroitante. La corticale, pâle, épaissie, s'enlève facilement. Elle tranche avec les pyramides qui sont de teinte hortensia. A jour frisant, de petits points brillants représentent les glomérules infiltrés. Plus tard l'infiltration déborde les glomérules mais prédomine toujours sur la corticale.

Le processus amyloïde débute par les capillaires du bouquet glomérulaire, plus tard ceux des tubes et des pyramides. Les dépôts sont irréguliers donnant aux vaisseaux un aspect noueux. Certaines anses sont atteintes, puis le glomérule est pris en entier, formant un bloc compact

dans une capsule de BOWMANN intacte. Autour des vaisseaux le tissu conjonctif envahi forme un manchon épais. L'épithélium des tubuli reste le plus souvent intact, mais si l'amylose rénale comme celle des autres organes est une atteinte systématisée essentiellement aux parois vasculaires, elle retentit néanmoins secondairement sur les cellules épithéliales. Elles peuvent d'abord s'hypertrophier, puis s'altèrent au contact de la substance amyloïde, dégèrent, s'atrophient.

L'association à des lésions de néphrite était autrefois classique (WEIGERT, LECORCHÉ, TALAMON), puis LÉON BERNARD, CHAUFFARD et LÆDERICH. Cette opinion fut niée ensuite par BRAULT et COURCOUX : « l'amylose est une maladie générale pouvant toucher tous les organes sans lésion inflammatoire préalable ». VOLHARD et FAHR opposent amylose, néphrose, néphrite chronique.

Cette tendance dualiste est reprise en France : ACHARD, BRULÉ, Marcel LABBÉ pensent que la présence d'une néphrite chronique favorise l'infiltration amyloïde. Pour ABRAMI, c'est une seule et même maladie à 2 stades de son évolution : stade vasculaire latent, puis stade parenchymateux où les cellules des tubuli infiltrés et chargées d'enclaves lipoidiques dégèrent. L'amylose existerait d'abord à l'état d'infiltration rénale, à la longue elle irriterait peu à peu la cellule rénale et entraînerait la formation d'un tissu de sclérose.

L'amylose rénale nous apparaît donc actuellement comme une lésion anatomique rarement isolée, elle s'associe le plus souvent à la néphrite et à l'infiltration lipoidique (BRULÉ).

Le foie est également augmenté de volume, pesant 2 à 3 kilos. Sa consistance est ferme, élastique. A la coupe, le parenchyme est luisant, exsangue, parsemé de grains translucides, de façon diffuse ou seulement sur une par-

tie du territoire hépatique. La substance amyloïde apparaît d'abord sous forme d'îlots irréguliers, répartis dans la paroi des veines sus-hépatiques et la membrane des capillaires trabéculaires. Plus tard, elle atteint les artérioles de l'espace porte dont elle infiltre la tunique musculaire. BIRSCH-HIRSCHFELD, WICHMANN, PAPILLON ont étudié comment la substance amyloïde envahissait l'intervalle des cellules sans les pénétrer. Ce fait explique l'intégrité des fonctions du foie chez les malades pendant un temps prolongé. Mais les cellules hépatiques, dans certaines travées de Kiernan, peuvent être envahies. Comme dans le rein, on peut observer secondairement des phénomènes de dégénérescence granulo-graisseuse et d'atrophie au niveau des cellules nobles du parenchyme hépatique, voisinant avec les lésions amyloïdes. L'infiltration de pigment ferrique mise en évidence par la réaction de Perls au ferrocyanure de potassium est fréquente.

La rate est presque toujours altérée, 74 fois sur 80 selon la statistique d'HOFFMANN. Elle peut être transformée en un bloc amyloïde mais ces cas sont rares. Souvent se détachent au sein du parenchyme splénique de petits nodules de substance amyloïde correspondant aux corpuscules de MALPIGHI, dégénérés et hypertrophiés : c'est la « rate sagou » de VIRCHOW. La surface de section est rouge pâle, brillante. L'infiltration siège dans les vaisseaux, d'abord à la périphérie des corpuscules de MALPIGHI, plus tard dans les vaisseaux du centre. Elle peut être pulpaire, réalisant une amylose périveineuse, les cordons de Bilotz sont envahis de façon diffuse. Une surcharge ferrique est souvent constatée dans la pulpe rouge.

Le processus amyloïde n'infiltre jamais la médullaire surrénale, seule la corticale est atteinte.

Les ganglions lymphatiques, l'intestin, le corps thyroïde sont parfois infiltrés, plus rarement d'autres organes comme le myocarde, le pancréas, la peau.

Les localisations œsophagienne, vésicale, gastro intestinale, pulmonaire sont des découvertes d'autopsie.

Au lieu d'atteindre tout le système réticulo-endothélial, l'amylose peut se localiser non seulement sur certains viscères, mais même sur une partie limitée de ceux-ci au point de réaliser de véritables petites tumeurs amyloïdes qui siègent principalement sur la conjonctive, la langue, le pharynx et surtout le larynx.

Ou bien l'infiltration occupe exclusivement un seul organe ou un seul tissu, tels : le corps thyroïde (OBERLING), le poulmon (ECCOFFEY, GLAUS), le cœur (premier cas observé par RIBAIL en 1883, puis BENEKE et BONNING), la vessie (HERXHEIMER), l'estomac (BECKERT), l'intestin (ASKANAZY), le cartilage (VIRCHOW, CORNIL, RANVIER).

L'amylose peut se localiser au sein de certaines tumeurs, les documents sur ce sujet sont nombreux. P. MASSON l'a trouvée dans un épithélioma cutané, LUBARSH dans les cylindromes, VIRCHOW et SHILDER dans les adénomes thyroïdiens, J.-E. MARTIN et RAVAUULT dans les lymphosarcomes, GLAUS, ASKANAZY et HUNTER dans les myélomes.

B. — ETUDE CLINIQUE

Pendant longtemps le cadre clinique de l'amylose dans sa forme classique, chez un suppurant ancien, paraissait définitivement établie. En dehors de ce tableau, qu'isole déjà son étiologie spéciale on n'aurait pas songé à poser le diagnostic de maladie amyloïde. L'atteinte rénale est très fréquente au cours de l'amylose et s'oppose aux autres localisations par sa richesse symptomatique.

Après un début insidieux masqué par l'affection causale apparaît :

— une polyurie de 2 à 6 litres d'urines limpides, jaune d'or;

— une albuminurie massive de 20 à 30 gr par litre, variable d'un jour à l'autre mais constante;

— des œdèmes, mous, blancs, prédominant aux membres inférieurs.

Le culot urinaire ne contient aucun élément anormal, pas de cylindres, pas d'hématies, ni polynucléaires, car les épithéliums sécréteurs sont habituellement intacts : c'est la « formule muette » de WIDAL.

La constante uréo-sécrétoire est abaissée dans les observations de L. KINDBERG, la perméabilité rénale à la phénol-sulfone-phtaléine et au bleu de méthylène souvent augmentée.

Enfin, l'absence de signes cardio-vasculaires et de rétention azotée constitue le grand caractère classique de l'amylose. La tension artérielle est normale, le cœur non augmenté, l'urée sanguine à 0 gr 30.

Cette infiltration du parenchyme rénal est d'ailleurs souvent précédée par l'atteinte d'autres organes : la rate est percutable et palpable, le foie hypertrophié, lisse, ferme; l'examen ne révèle aucun signe d'hypertension portale ni d'insuffisance hépatique. L'atteinte intestinale se manifeste par une diarrhée séreuse, abondante, sans douleur, ni hémorragie.

Les autres signes cliniques varient avec l'affection causale, l'état général en tout cas est toujours affecté tant par la maladie causale, que par l'amylose.

L'évolution est essentiellement chronique, elle se fait vers la cachexie progressive, durant des mois ou des années, accélérée souvent par une infection intercurrente. Le pronostic est toujours fatal.

Telles sont les manifestations cliniques de l'amylose dans sa forme pure et généralisée, mais un grand nombre d'observations récentes révèlent une symptomatologie beaucoup plus variée, surtout dans sa forme rénale (ABRAMI). La po-

lyurie peut manquer, être remplacée par de l'oligurie; l'albuminurie n'est pas forcément massive ni constante, et surtout l'azotémie peut être augmentée, comme le montrent les très nombreuses observations où elle suit la marche progressive d'une néphrite banale. C'est la « sclérose amyloïde » de MERKLEN et des Allemands relevée en France par les observations de PASTEUR VALLÉRY-RADOT, M. LABBÉ, ABRAMI, BRULÉ, ACHARD, BARIÉTY.

La forme classique avec albuminurie et grands œdèmes est la plus fréquente et la plus typique, mais existent encore la forme albuminurique simple, les formes avec cylindrurie et azotémie terminale, les formes azotémiques pures (LEMIERRE, ABRAMI, MARCHAL). Ainsi, peut-on discuter soit avec ABRAMI, M^{me} BERTRAND FONTAINE, l'autonomie de l'amylose rénale, manifestation d'une maladie dont les aspects anatomo-cliniques variables sont uniquement fonction de la durée de l'étendue et de l'intensité d'un même processus, soit l'existence de formes associées avec la néphrite et la néphrose lipoïdique. (M. LABBÉ, ACHARD, BRULÉ).

Lorsque ces dernières années on a cherché à différencier des néphrites, le syndrome de la néphrose lipoïdique on a été frappé des analogies qui existent cliniquement entre néphrose lipoïdique et amyloïde. Le syndrome humoral si particulier qui l'accompagne devait inciter à étudier l'équilibre lipido-protidique au cours de l'amylose.

Dès avril 1929, M. LABBÉ résumait une observation d'amylose avec syndrome humoral de néphrose lipoïdique. Depuis, les observations de MERKLEN et ARON, M. LABBÉ, BOULIN, AZERAD et Justin BEZANÇON, CORDIER, BRULÉ et LAUDAT, ACHARD, BARIÉTY sont venues confirmer ces données.

En ce qui concerne l'équilibre protidique du sérum, l'amylose s'accompagne d'une hypoprotidémie (33 à 64

gr.) liée à une diminution de la sérine qui va de 8 à 36 gr., rapport sérine-globuline inversé et globuline normale ou augmentée. Le taux de lipidémie est diversement apprécié, selon les auteurs, augmenté dans les observations de LABBÉ, CORDIER, ACHARD (6 à 18 gr.) diminué dans le cas de BRULÉ et LAUDAT, normal dans le cas de MERKLEN et ARON.

ABRAMI, reprenant la question constate sur 5 cas de forme albuminurique simple, 4 fois une hyposérinémie avec hyperglobunémie, lipides normaux dans 3 cas augmentés dans 2. Sur 9 cas de forme albuminurique avec œdème, hyposérinémie dans 4 cas, lipidémie normale, 5 fois augmentée. Sur 2 cas de forme azotémique, les lipides étaient 1 fois augmentés, 1 fois diminués. Au cours de l'amylose hépato-splénique, il constate la même hyperglobulinémie avec hyperlipidémie. Enfin, au cours de la tuberculose ostéo-articulaire fistulisée sans amylose, il constate sur 7 malades une hyperglobulinémie et, sauf chez l'un, une lipidémie diminuée. Il conclut que les altérations des lipides et des protides sanguins au cours de l'amylose rénale sont absolument indépendants des symptômes observés chez ces malades et du développement du processus amyloïde.

Néphrose amyloïde et lipoïdique loin de s'opposer se combinent souvent. Sur 19 cas d'amylose avec œdème, FAHR trouve 16 fois à l'autopsie un dépôt lipoïdique dans les tubuli et sur 11 cas d'amylose au début 2 fois une petite surcharge lipoïdique. Toutes les transitions peuvent d'ailleurs se voir entre les 2 syndromes, l'existence d'une hyperlipidémie avec présence de corps biréfringents dans l'urine pouvant se rencontrer dans l'amylose (LABBÉ, ACHARD). Pour BRULÉ, ils apparaissent comme les conséquences différentes d'un même processus nocif qui lèse l'épithélium rénal.

Une autre notion récente dans l'étude clinique de l'amylose est la possibilité de formes curables.

On connaît des cas d'amylose aiguë, d'apparition rapide et de régression spontanée ou thérapeutique (CASTAIGNE, COHNHEIM). MM. BEZANÇON, JACQUELIN, CÉLICE avaient rapporté, en 1926, l'observation d'une amylose d'origine tuberculeuse considérablement améliorée par les rayons ultra-violet. Mais aucun fait de guérison véritable et définitif n'était connu en clinique humaine avant les travaux de WALDENSTROM en 1928, chez les tuberculeux osseux suivis par biopsies hépatiques répétées, après traitement chirurgical correct de leurs lésions suppuratives. ABRAMI et ses collaborateurs publient, en 1931, trois observations d'amylose rénale, la guérison survient spontanément dans les 2 premiers, après traitement chirurgical dans le dernier.

En réalité, dans tous ces cas il y a régression clinique, mais il ne semble pas qu'il puisse y avoir guérison anatomique. La substance amyloïde une fois déposée au niveau d'un organe ne disparaît pas. Mais il semble que si les causes premières de la maladie amyloïde pouvaient être supprimées avant que l'évolution des lésions rénales n'aient abouti à une sclérose définitive, la guérison serait souvent obtenue.

Ces formes paraissent prouver la possibilité d'une survie prolongée au cours d'une amylose viscérale, le pronostic n'est pas toujours fatal. Et conclut ABRAMI : « Au fur et à mesure que les indications chirurgicales deviennent plus précoces et plus étendues dans les suppurations osseuses, l'amylose perd du terrain, non seulement son apparition est plus exceptionnelle, mais les cas de guérison clinique complète d'amylose viscérale s'observent parfois alors qu'elles étaient autrefois inconnues ».

Parmi les formes plus localisées, L. KINDBERG isole une forme hépato-splénique sans lésion rénale. LUBARSH publie 3 cas d'amylose musculaire.

L'amylose cardiaque constitue une localisation fréquente et se manifeste par un syndrome d'insuffisance cardiaque progressive. L. Justin BEZANÇON, A. RUBENS DUVAL étudient, en 1941, le rhumatisme amyloïde.

Les infiltrations localisées, qui se produisent en particulier au sein de certaines tumeurs, n'ont souvent aucune expression clinique, elles peuvent se résorber spontanément.

Enfin, ne sont pas rares les formes latentes non décelables cliniquement, elles s'installent à bas bruit au cours de l'évolution de la maladie causale ou sans cause apparente et sont découvertes soit par biopsie viscérale (WALDENSTROM en Suède, LABBÉ, BOULIN, BERTRAND, Justin BEZANÇON en France) soit par l'épreuve du rouge Congo.

ROUGE CONGO

BENNHOLD avait remarqué que le rouge Congo était fixé électivement par la substance amyloïde. En 1923, il injecte dans le sang une quantité connue du colorant et constate qu'il disparaît plus vite du plasma que chez le sujet normal. En 1924, la technique de BENNHOLD est modifiée par PAUNZ. Il cherche la quantité minima de rouge Congo qui, introduite dans la circulation, est fixée totalement en 1 heure chez un malade atteint d'amylose.

La technique actuelle, réglée sur celle de PAUNZ, fut introduite en France par Marcel LABBÉ, BOULIN, Justin BEZANÇON. Elle consiste à injecter 0 cc 08 par kilo de poids corporel d'une solution stérile de rouge Congo à 1 %. Le sang est recueilli successivement 1/2 h., 1 h., 1 h. 1/2 après injection intraveineuse. On établit coloriquement la cour-

be de disparition du colorant dans le plasma. Si le plasma est décoloré en 1 h. il y a amylose.

Diverses réserves doivent être faites : la néphrose lipoidique fait également disparaître le rouge Congo, mais à la faveur d'une perméabilité rénale particulière. Le sérum peut être rosé par hémolyse mais une goutte d'HCL donne une teinte brune, elle est bleuâtre avec le colorant.

Enfin, les cellules du système réticulo-endothélial ont normalement un pouvoir fixateur vis-à-vis du rouge Congo, mais celui-ci peut s'exagérer en diverses circonstances.

En 1925, ADLER et REIMANN constataient que toute excitation de ce système par de légers blocages augmentait cette fixation. Depuis, les recherches de J. DIERYCK confirment ces faits et montrent que l'injection de thyroxine est capable d'accélérer la disparition du colorant. On pouvait donc supposer que toutes les réticulo-endothélioses allaient donner des résultats semblables. De fait, LABBÉ, BOUTIN publient un cas de maladie de GAUCHER présentant une vitesse de disparition supérieure à la normale.

Chez l'homme il est difficile de bloquer complètement le système réticulo-endothélial car il se renouvelle et se modifie sans cesse. En dehors de quelques affections lymphatiques ou spléniques particulières, il ne fixe pas le colorant en quantité suffisante pour déterminer la disparition totale en 1 heure comme dans l'amylose. Les indices de fixation élevés (80 %) doivent seuls être retenus au bénéfice de l'amylose (CESTAN, SANDRAIL et LABRO).

Cette méthode présente donc un intérêt incontestable, elle permet de diagnostiquer de nombreuses formes atypiques d'amylose. Mais si l'épreuve de BENNHOLD est tenue en Allemagne, depuis 1923, pour un test décisif de la surcharge amyloïde des tissus, en France, MM. TROISIER et MARCHAL (1931) ne rejettent pas le diagnostic d'amylose chaque fois qu'elle est négative.

CHAPITRE III

ÉTIOLOGIE DE L'AMYLOSE

Son association avec la maladie de Hodgkin

L'amylose ne présente aucune spécificité étiologique, elle est le témoignage du processus physiopathique selon lequel se produit la réaction de l'organisme. Considérée pendant longtemps comme une affection relativement rare, elle n'est souvent reconnue en réalité qu'à un stade avancé de la maladie.

Elle peut être primitive, sans cause apparente, mais presque toujours, elle survient chez des sujets jeunes, de 20 à 30 ans, très habituellement atteints de maladies infectieuses avec suppuration prolongée. Pour CHAUFFARD et LÆDERICH ces 2 facteurs doivent agir ensemble, les infections non cachectisantes n'aboutissant qu'exceptionnellement à la dégénérescence amyloïde et de même les cachexies non infectieuses ne conduisent pas à l'amylose.

Les 2/3 des cas sont dus à la tuberculose (LECORCHÉ), 88 % pour ROSEMBLATT : soit tuberculose pulmonaire chronique avec cavernes ouvertes dans les bronches, formes pleurales à liquide purulent fistulisées, suppurations cutanées secondaires à un lupus géant.

Il faut noter le rôle adjuvant de la chrysothérapie signalé par COSTE, Mlle GAUTHIER-VILLARS et KREIS en 1934.

La syphilis est cause moins fréquente, surtout la syphilis tertiaire avec ulcérations cutanées, ostéites fistulisées.

L'amylose peut être secondaire à des suppurations prolongées à germes banaux, fistules d'ostéopathies traînantes, d'arthrites suppurées; bronchectasies (pleurésie purulente, abcès du poumon, dilatation des bronches), pyonéphroses, cardiopathies (OSLER), suppurations des morphinomanes, plaies de guerre.

Enfin, si les cachexies non infectieuses des cancéreux n'entrent pour ainsi dire pas dans l'étiologie de l'amylose, si contrairement à l'opinion classique on l'a citée au cours d'infections chroniques non suppurantes : syphilis non ulcérée, non cachectisante, paludisme, tuberculose aiguë, lèpre, myélome, l'affection causale^a peut être une maladie du sang ou du système réticulo-endothélial : leucémie, maladie de Chauffard Still (VILLARET, Justin BEZANÇON et RUBENS DUVAL) et surtout maladie de Hodgkin.

La fréquence relative de cette association nous a paru intéressante, car la maladie de Hodgkin n'entre pas précisément dans les conditions étiologiques habituelles de l'amylose.

Cliniquement elle se caractérise :

— par des adénopathies non symétriques sans tendance à la suppuration;

— une splénomégalie et atteinte progressive des organes contenant du tissu lymphopoiétique et réticulo-endothélial : foie, rate, os, peau;

— des phénomènes cutanés : prurit;

— des manifestations sanguines, dont les plus importantes sont une tendance à la lymphopénie et éosinophilie, absence constante de formule leucémique;

— par des poussées évolutives fébriles avec altération progressive de l'état général et terminaison fatale au bout de quelques années par cachexie progressive.

Si la nature inflammatoire de cette affection ne semble plus faire de doute, il s'agit néanmoins d'une inflammation très particulière évoluant sur un terrain spécial, n'ayant d'ailleurs pas pour corollaire nécessaire la notion d'étiologie infectieuse. Elle serait même, selon M. FAVRE, un fait de transition entre l'inflammation pure et certaines tumeurs malignes.

TROUSSEAU l'avait placée dans le groupe clinique des lymphadénies. Elle s'y classe avec les autres lymphogranulomatoses, toutes caractérisées par leur mode de réaction tissulaire à type d'hyperplasie réticulo-endothéliale.

Nous verrons que l'atteinte élective de ce système la rapproche de l'amylose. La coexistence de ces 2 affections n'est donc pas fortuite, et nombre de cas sont déjà publiés.

OBSERVATIONS PUBLIEES DE 1868 A 1943

On retrouve dans la littérature une trentaine de cas dans lesquels l'amylose est associée à une maladie du genre Hodgkin, mais l'on ne peut pas dire s'ils appartenaient tous vraiment à ce que nous appelons la lymphogranulomatose maligne. Dans les premières observations :

- BLACK (*America jour. of med.*, 1868, vol. 55, p. 287).
- CATON (*Brit. med. journ.*, 1870, vol. 2, p. 188).
- CLARKE (*Brit. med. jour.*, 1901, vol. 2, p. 170).
- DICKNISON et FERRATA.
- GOWERS (*Trans. path. soc.*, London, 1878, vol. 29, p. 304).

BENDA (*Verhandl. d. path. Ges.*, 1904 s. 123).

Il s'agit de cas imprécis : ou bien l'amylose était seulement suspectée, ou bien existait en même temps une tuberculose ou une syphilis douteuse. Ces auteurs ne concluaient pas.

Dans les observations suivantes :

— PALTAUF (*Lubarsh Ostertag Ergebn.*, 1896, Bd. 3, 5652, n. zbl. f. allg. 1912).

— HITSCHMANN et STOOZ (*D.M.W.*, 1903, s. 365).

— SCHAR (*W.M.W.*, 1903, s. 123).

— STEIGER, STERNBERG, WARNECKE (*Mitt. Greusgeb.*, 1905, Bd. 14, s. 275).

— WILKS, YAMASAKI (*Zschr. f. Heilk.*, 1904, Bd. 25, s. 268).

Il s'agit de cas de lymphogranulomatose avec amylose et tuberculose. L'amylose y est considérée comme la conséquence de la tuberculose, sauf dans le cas de PALTAUF, où existaient des lésions limitées aux poumons et une lymphogranulomatose du cou à laquelle l'auteur attribue la cachexie rapide, l'amylose et la mort.

Max MEYER dans une étude assez complète, en 1920, retient 14 cas probants :

— WESTPHAL (*D. Arch. f. Klin. Med.*, 1893, Bd. 515, s. 83).

— WILKS.

— ZUPPINGER (*Jahrb. of Kindhkl. N.F.*, 1904, Bd. 59, s. 508).

— BUCHANAM (*Glasgow Med. Journ.*, 1901, vol. 2, 170).

— BLOCH (*Arch. of Derm.*, 1907, Bd. 87, s. 287).

— HESS (*W. kl. w.* 1907, s. 1352).

— LABBÉ et JACOBSEN (*Rev. de méd.*, 1898, t. 18, p. 653).

— PANTOPPIDAN (*Hosp. Tid. R.*, 2, Bd. 3).

— STEIGER : 3 cas.

On ne retrouve aucune autre étiologie à l'amylose que la maladie de Hodgkin.

L'observation de MEYER (*Berl. Klin. Wchraschr.*, 1920, LVII, 831-834), est également un cas pur.

Il s'agit d'une femme de 34 ans qui présente depuis 3 mois une albuminurie et des œdèmes. Elle est anémiée et vomit.

A l'examen des urines : 40 cg. d'albumine. Le culot urinaire contient des cellules épithéliales, des leucocytes et des cylindres hyalins.

Le diagnostic de tuberculose intestinale et péritonéale est posé.

L'exitus survient en 3 mois.

AUTOPSIE : la rate est augmentée de volume, pèse 350 gr., au niveau du hile, de nombreux ganglions. A la coupe, les noyaux se colorent en noir par l'iode acide sulfurique. La muqueuse gastrique, et intestinale est grisâtre.

Le foie pèse 120 gr., il donne la réaction de l'amyloïde de même que la vessie, l'utérus, le corps thyroïde. Les reins pèsent 140 gr., les glomérus sont colorés en noir par l'iode acide sulfurique. Un paquet ganglionnaire large de 11 cm. comprime les gros vaisseaux.

A la coupe, les ganglions sont bien limités, gros comme une prune, gris blanchâtre. Les ganglions médiastinaux sont également augmentés.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE : les coupes montrent des images typiques de lymphogranulomatose avec cellules volumineuses et multinucléées et polynucléaires neutrophiles.

Le tissu conjonctif est développé, il n'y a pas d'éosinophiles.

La substance amyloïde est mise en évidence par le violet de méthyle, le lugol et l'iode acide sulfurique dans les ganglions, la rate, le corps thyroïde.

Le foie ne présente pas de lésions granulomateuses mais les parois des capillaires sont infiltrés par la dégénérescence amyloïde.

Il s'agit donc d'une lymphogranulomatose localisée à l'appareil ganglionnaire abdominal avec dégénérescence amyloïde généralisée sans preuve de tuberculose ou de syphilis.

L'albumine était la conséquence de l'amylose rénale. L'auteur se demande si la diarrhée des formes intestinales de la maladie de Hodgkin ne relève pas d'une amylose associée.

Au début, STERNBERG croyait à la nature tuberculeuse de la maladie de Hodgkin et partant de l'amylose, il est revenu plus tard sur cette étiologie. ZUPPINGER, HESS, BLOCH, malgré l'absence de signes anatomiques et bactériologiques, croient à la tuberculose.

Pour LEUPOLD, la cachexie observée au cours de cette maladie, la désintégration cellulaire due à la prolifération du tissu granulomateux, sont bien capables de préparer le terrain nécessaire à la formation de l'amylose.

MEYER conclut : l'amylose est assez souvent associée à la lympho granulomatose maligne, elle a pour cause cette maladie dont elle n'éclaire pas l'étiologie. L'évolution des 2 affections n'est pas parallèle.

En 1921, SCHUGT publie le 16^e cas d'amylose et de maladie de Hodgkin (*Frankfurt Ztschr. f. path. Munch et Wiesb*, 1921, XXVI, 157-164).

Sur 169 cas d'amylose qu'il observe, 98 sont dus à la tuberculose pulmonaire, 25 à la tuberculose osseuse, 35 à la syphilis, 7 au cancer, 4 à la néphrite et 1 à la maladie de Hodgkin qu'il publie.

C'est un homme de 23 ans, cachectique, malade depuis 6 mois, qui tousse, crache, se plaint d'un point de côté gauche et de prurit.

Les poumons, le cœur sont normaux.

Au milieu du sternum existe une tuméfaction de la grosseur d'une noix, dure, insensible, située dans le plan sous-cutané.

Il existe des ganglions axillaires et cervicaux.

Une biopsie fait le diagnostic de maladie de Hodgkin.

Le malade meurt en quelques mois dans une crise de dyspnée.

AUTOPSIE : ganglions cervicaux sus-claviculaires, axillaires.

Dans le médiastin des formations tumorales autour du sommet gauche et de gros ganglions trachéo-bronchiques.

La rate est un peu grosse, le foie est normal, quelques ganglions dans son hile.

HISTOLOGIE : la rate est amyloïde, le rein et le foie présentent un début d'amylose.

C'est un cas cliniquement affirmé sans tuberculose des poumons, ni des autres organes avec réactions de l'amyloïde positives.

Pour FABIAN, la présence d'amylose affirme le diagnostic de Hodgkin, écarte celui de pseudo-leucémie et de lymphosarcome.

En 1925, SHALONG publie le cas de STAHR et SYNOLDT. (*Virchows. Arch. f. path. anat. Berl.*, 1925, CCLVII, 15-22).

Malade porteur d'une albuminurie avec cylindres granuleux chez qui apparaissent 2 mois plus tard des ganglions cervicaux.

On pose le diagnostic de néphrite, tuberculose ou septicémie.

AUTOPSIE : la rate est amyloïde.

C'est une glomérulo néphrite avec lymphogranulomatose et amyloïdose uniquement splénique.

Ce cas ne peut pas être considéré comme pur, car il n'y a aucune précision sur l'état des poumons.

SHALONG publie également un cas personnel :

C'est un jardinier, de 36 ans, qui présente des ganglions axillaires, 9 % d'éosinophiles dans le sang, pas de leucocytose; ni polynucléose.

La biopsie ganglionnaire est normale.

Dans les urines : albumine, cylindres hyalins et granuleux.

B. W. : négatif.

On pose le diagnostic de lymphogranulomatose et néphrose et l'on institue un traitement radiothérapique.

Six mois plus tard apparaissent des ganglions sus-claviculaires indolores, une pleurésie droite avec streptocoques, de gros œdèmes des membres inférieurs.

Dans le culot urinaire : des cellules épithéliales, quelques leucocytes. Albuminurie à 5 gr.

Une biopsie confirme la lymphogranulomatose.

Le traitement est repris : le malade perd 11 kg., les gan-

glions sus-claviculaires sont très diminués, l'albumine disparaît.

Mais il revient 3 mois après avec ascite, ganglion axillaire gauche et pour la première fois de la fièvre.

Dans les urines : cellules épithéliales, 12 gr. d'albumine.

Formule sanguine : 6.000 leucocytes, 58 poly, 37 lympho, 7 éosinophiles.

Après radiothérapie sternale et dorsale le malade perd 15 kg.

Diagnostic : lymphogranulomatoïse avec amylose rénale.

Il meurt six mois plus tard.

AUTOPSIE : énorme paquet ganglionnaire de la région sus-claviculaire, pas de splénomégalie ni hépatomégalie. Les reins sont gros.

Lésions granulomateuses des ganglions sus-claviculaires de la rate, du foie, des reins et néphrose secondaire.

HISTOLOGIE : rate sagou, dégénérescence amyloïde des artérioles de la rate, des reins, du foie.

Présence de cellules de Sternberg dans les ganglions sus-claviculaires. Pas de tuberculose.

Dans ce cas le BW est négatif, on ne trouve pas de tuberculose, ni suppuration articulaire ou osseuse, donc l'amylose est due à la lymphogranulomatose.

OBSERVATION de GSELL (*Beitr. z. path. anat. n. z. Allg. Path.*, 81., 426-440, 19).

Homme de 53 ans qui présente une asthénie depuis 1 an et depuis 2 semaines, dyspnée, fièvre, ictère léger et prurit.

Le BW est positif une fois dans le sang, négatif dans le L. C. R.

Examen : on sent quelques nodules sur le rebord du foie, pas d'adénopathies.

AUTOPSIE : lésions lymphogranulomateuses du foie, de la rate. Nodules pulmonaires miliaires.

Gros foie, de 3.680 gr., présentant des nodules et des ganglions dans son hile; nodules plus petits dans la rate.

HISTOLOGIE : pas de cellules de Sternberg dans le poumon, mais les plages pulmonaires présentent une coloration spé-

ciale plus nette avec le violet de méthyle qu'avec l'iode. Il s'agit de substance amyloïde.

Le foie présente également des plages amyloïdes, de même les ganglions du hile splénique.

En somme on trouve dans tous les organes de petits nodules diffus donnant l'aspect du granulome miliaire, dont la région centrale présente une dégénérescence amyloïde.

OBSERVATION de GROUZON, BERTRAND, LEMAIRE (*S. M.H.P.*, 20 mai 1927).

Mme D..., 61 ans, consulte pour amaigrissement, prurit et apparition de ganglions sous-maxillaires et axillaires gauches.

Le foie et la rate sont normaux. La température subfébrile ondulante.

Biopsie ganglionnaire : maladie de Hodgkin.

Quatre ans plus tard elle consulte pour albuminurie jusqu'à 8 gr., œdèmes des malléoles, pigmentation bleue grisâtre des cuisses, abdomen, thorax, dos, respectant la face.

BW : négatif.

Examen de crachats négatif.

Mort dans la cachexie peu après.

AUTOPSIE : foie un peu augmenté, 1.150 gr., rate normale, ganglions hilaires hypertrophiés, volumineux, ganglions mésentériques.

HISTOLOGIE : maladie de Hodgkin indubitable. dégénérescence amyloïde du foie.

OBSERVATION de H. POWAZKA, M. MANKOWSKA (*Polska gaz. Lek.*, 10 : 834-838, 25 oct. 1931).

Homme de 38 ans qui présente des ganglions axillaires droits, sus-claviculaires droits, péribronchiques et médiastinaux, chez qui on fait le diagnostic clinique de lymphogranulomatose, amylose rénale, cachexie.

AUTOPSIE : on retrouve ces mêmes ganglions et une amylose de la rate, du foie, des reins, des surrénales, de l'intestin.

L'auteur mentionne un cas de Lubarsh, qui sur 289 cas

d'amylose trouve seulement 1,9 % d'association avec la maladie de Hodgkin.

A l'institut d'anatomie pathologique de Krakow, cette proportion sur 186 cas est de 2,45 %.

C. BONORINO UDAONDO, G. SEGURA publient un cas en 1935 (*Rev. Assoc. Med. Argent.*, 49 : 295-302, mars 1935).

A.I. CETINGEL décrit un cas de lymphogranulomatose atypique avec amylose rénale. (*Türk tib. cem. me.*, 4, 413, 1938).

OBSERVATIONS PERSONNELLES

PREMIÈRE OBSERVATION

Van Ke..., ouvrier typographe, 17 ans, est hospitalisé dans le service de clinique médicale de l'Hôtel-Dieu, le 28 septembre 1940, pour une maladie de Hodgkin.

Le 10 mars avait été découvert fortuitement une adénopathie jugulaire droite, formée par un ganglion isolé indolent. D'abord de la taille d'une noix il augmente rapidement de volume. L'adénopathie atteint toute la chaîne cervicale droite, la région jugulaire gauche, puis le creux axillaire droit. En même temps s'installe une légère asthénie.

Le 29 avril, il entre à l'hôpital Lariboisière. Une biopsie ganglionnaire sus-claviculaire gauche permet d'affirmer le diagnostic de maladie de Hodgkin. Dix séances de radiothérapie sont faites, et le malade sort ne présentant plus d'adénopathies perceptibles.

Mais apparaît un léger amaigrissement et surviennent quelques épitaxis, un subictère avec anémie, asthénie extrême, température autour de 38°, irrégulière.

Dans les antécédents personnels de ce jeune homme, rien de saillant, mais sa sœur, âgée de 19 ans, est porteuse d'un pneumothorax droit pour tuberculose actuellement stabilisée; un frère a été réformé en 1939 pour un « voile pulmonaire ».

A l'examen on est frappé par le teint pâle et subictérique, l'amaigrissement, l'œdème blanc qui infiltre les pieds et chevilles.

La température est à 38°8 le soir, 37°3 le matin.

Les adénopathies cervicales sont visibles de chaque côté du cou, de volume variable. Des ganglions hypertrophiés existent également dans les aisselles, dans les aines, le creux poplité gauche. Ces ganglions sont fermes, indolents, sans périadénite.

Le foie est augmenté de volume, le palper est légèrement douloureux.

La rate n'est pas palpable.

Au cœur : un léger souffle systolique de la pointe. T. A. : 11,5-4.

Poumons : matité de la base droite.

Urines : foncées, contenant des traces d'albumine.

Dans le sang : globules rouges : 830.000, hémoglobine 30 %, valeur globulaire : 1,8, leucocytes : 14.320, poly neutro : 62, éosino : 0, lympho : 6, grands lympho : 25, monocytes : 7.

Le myélogramme est très pauvre.

Temps de coagulation : 12' avec sédimentation des hématies et défaut de rétraction du caillot rouge. Temps de saignement normal, signe du lacet négatif.

La résistance globulaire est légèrement diminuée : hémolyse initiale, 5; totale, 3,80. Réticulocytes : 6 %.

La bilirubine dissimulée est augmentée : 36 milligrammes, mais le taux de bilirubine franche est également très augmenté : 60 milligrammes.

Dans les urines : pigments +, urobiline + + +, sels : 0.

Dans le sang : I. B. P., 12; Rose Bengale : 2,55; cholestérol total 0,70; lipides totaux : 4,20, protides : sérine 25; globuline, 23,70; rapport : 0,88; l'hypersérinémie est importante.

Biopsie hépatique : elle révèle une dégénérescence cellulaire, homogène prédominante à la région périportale ayant l'aspect d'une amyloïdose typique. Le diagnostic est confirmé par la coloration élective au violet de Paris.

De petites transfusions de 100 cc sont faites.

Le 3 octobre la matité cardiaque est augmentée de volume, on perçoit un frottement péricardique intense et râpeux dans toute l'aire précordiale. Une radiographie pulmonaire montre l'existence d'adénopathies juxta trachéales, droite et gauche, de moyen volume et surtout l'image typique d'une péricardite avec épanchement.

Le 8 octobre, signes d'ascite marqués, ombilic déplissé.

Le 10 octobre, apparaît une diarrhée séreuse, une éruption purpurique sur la paroi antérieure du thorax.

Et le malade meurt le 13 octobre.

AUTOPSIE (Professeur LEROUX) :

Dans le péritoine, 3 litres de liquide séro-fibrineux.

Le foie pèse 2 k. 820, il est dur, lisse, miroitant, grisâtre. A la coupe le parenchyme contient plusieurs nodules fermes et blanchâtres d'aspect granulomateux.

La rate pèse 405 gr. elle présente l'aspect porphyre typique de la rate hodgkinienne.

Les reins pèsent 165 gr. et 175 gr., ils sont infiltrés d'amyloïde, les surrénales de même.

Il existe des adénopathies volumineuses tout le long de l'aorte abdominale, des ganglions rétro-sternaux et médiastinaux; un épanchement pleural bilatéral et péricardique.

Le cœur est gros.

Poumons : granulomatose pulmonaire bilatérale.

Le diagnostic anatomique est donc : amylose diffuse et lymphogranulomatose généralisée avec polysérite.

HISTOLOGIE : ganglions : tissu granulomateux typique.

Foie : hépatite amyloïde diffuse.

Rate : en dehors des nodules granulomateux, de larges plages d'amylose autour des vaisseaux.

Reins : amylose surtout périvasculaire et glomérulaire.

Cette observation présente l'association d'une maladie de Hodgkin certaine et d'une amylose diffuse. L'amylose n'était pas évidente cliniquement et c'est la biopsie hépatique qui permit de l'affirmer au cours de la maladie. La vérification anatomique n'a fait que montrer la diffusion du processus.

De plus chez ce malade existait une anémie intense et progressive associée à un subictère, dont il faut discuter la part hémolytique et hépatique, malgré la rareté de l'insuffisance hépatique grave dans l'amylose.

DEUXIÈME OBSERVATION.

Albert R..., garçon d'office, âgé de 32 ans, entre dans le service le 30 septembre 1940 pour toux, asthénie, température à 38°5-39°, et des adénopathies axillaires bilatérales apparues 10 jours auparavant.

Mobilisé dans un régiment de pionniers, il fait une grippe en mars, suivie de laryngite. En même temps apparaît à la partie interne de la deuxième côte une rougeur de la peau qui est soulevée légèrement par une tuméfaction du volume d'une noisette, peu douloureuse.

Le malade est hospitalisé en avril, une radiographie thoracique montre l'intégrité de la plèvre et du parenchyme pulmonaire, un épaississement au niveau de la 2^e côte droite, aucun signe d'abcès froid. Aucune ponction de la tuméfaction ni aucun examen de sang ne furent faits. Depuis avril, le malade est continuellement hospitalisé, évacué d'hôpital en hôpital par suite des événements.

Dans les antécédents on ne retrouve aucun incident pulmonaire antérieur, aucun antécédent spécifique. Le malade est marié, père de 3 enfants bien portants.

A l'examen, on se trouve en présence d'un malade pâle, pesant 59 kg, alors qu'en janvier son poids atteignait 72 kg. Il se plaint surtout d'une asthénie intense, ne tousse pas, ne crache pas; la bacilloscopie est négative. La température oscille entre 37°5 et 38°5, le pouls est régulier à 72.

Un ganglion cervical droit est visible à la base du cou, fusiforme, très mobile, indolore. Les adénopathies axillaires sont perçues à gauche sous forme d'un gros ganglion, à droite 2 ou 3 ganglions inégaux, fermes, indolores, mobiles. Quelques petits ganglions sus-claviculaires existent à droite et à gauche, de même quelques ganglions inguinaux. Enfin, il est possible de palper des adénopathies rétro-crurales à droite surtout.

A l'examen antérieur du thorax, on constate une rougeur de la peau à la partie interne de la 2^e côte droite avec gonflement de cette région. Cette tuméfaction est submate, indolore, située entre la peau et le plan osseux, mal limitée en dehors et en bas, atteignant le sternum en dedans, elle n'adhère pas à la peau. L'auscultation ne révèle pas de souffle, on ne constate pas d'impulsion à la toux.

Le cœur est de volume normal, à la pointe, un souffle systolique peu intense n'irradie pas, disparaît en position assise. Les pouls radiaux sont synchrones de même les fémoraux.

Le foie déborde de 3 travers de doigts le rebord des fausses côtes.

La rate est percutable sur 3 travers de doigts au niveau de la ligne axillaire moyenne.

L'abdomen est souple, indolore.

Les réflexes tendineux et pupillaires sont normaux. On note une petite plaque de leucoplasie à la face interne de la joue droite.

Enfin notons l'absence, de tout prurit, de signe de compression médiastinale, de dysphagie, de cyanose. Mais la radiographie montre au niveau de la partie supérieure du poumon une masse arrondie, débordant sur le parenchyme pulmonaire. A la radioscopie de profil on constate que cette masse ne bat pas et qu'elle est nettement séparée de l'aorte. Elle est située dans le médiastin postérieur.

Le 5 octobre, la température tombe à 37°. La numération sanguine montre 3.920.000 globules rouges, 3.740 globules blancs, neutro 59 %, éosino 3 %, moyens mono 37 %.

B. W. : Hecht 888, Menicke 0.

Le malade sort sur sa demande sans traitement. Il revient le 10 octobre et l'on commence une série de cyanure, (2 piqures par semaine).

Puis la température remonte, le malade se plaint de prurit. Les adénopathies persistent non modifiées, les urines ne contiennent pas d'albumine.

La biopsie d'un ganglion sus-claviculaire droit montre une sclérose diffuse avec cellules très polymorphes et cellules de Sternberg. Il s'agit incontestablement d'une maladie de Hodgkin.

Le gros ganglion axillaire gauche augmente de volume. Les séances de radiothérapie fatiguent le malade et sont arrêtées. Il devient anorexique, dyspnéique. Une ponction exploratrice à la base droite retire 300 cc de liquide jaune citrin.

Le foie et la rate augmentent de volume. Les conjonctives sont subictériques. Le malade maigrit.

Le taux du cholestérol est abaissé à 1 gr. 01, la bilirubine directe à peu près normale.

La cachexie progresse et le malade meurt le 17 avril 1941.

AUTOPSIE :

La cavité abdominale est encombrée par un foie énorme dont le bord antérieur touche au pubis.

Intestin grêle et mésentère : pléiade de petits ganglions.

Gros intestin et appendice : rien de particulier.

Le foie pèse 3 kg 700, parenchyme amyloïde typique. La vésicule biliaire, l'estomac, le pylore, le pancréas sont normaux.

La rate pèse 180 gr., aspect légèrement glacé, amylose probable.

Les reins sont de volume normal, le parenchyme n'est pas modifié.

Il y a plus de 4 l. de liquide dans la plèvre droite. La désinsertion des côtes montre à droite et à gauche un semis de granulations blanchâtre incluses dans l'aponévrose et qui rejoint les masses ganglionnaires sus et sous-claviculaires.

Le poumon gauche est congestif, 3 volumineux ganglions hilaires. Le poumon droit est collabé, symphyse partielle surtout au sommet.

Médiastin : énormes masses ganglionnaires engainant tous les vaisseaux du médiastin supérieur se continuant par des traînées lymphangitiques et plus discrètes dans le médiastin inférieur.

Péricarde : 400 cc. de liquide clair.

La trachée et l'œsophage sont engainés par un volumineux manchon néoplasique. Enorme paquet ganglionnaire lombaire au-dessus de la bifurcation des vaisseaux iliaques.

Conclusions anatomiques : néoplasie ganglionnaire, Hodgkin ou lymphosarcome généralisé avec amylose hépatique, splénique et surrénale.

EXAMEN HISTOLOGIQUE :

Foie : présence, sur une préparation au violet de Paris, d'une grosse dégénérescence amyloïde de tout le lobule, épargnant les espaces portes qui sont le siège d'îlots lymphogranulomateux s'étendant jusqu'à la veine centro lobulaire.

Surrénales : très peu de dégénérescence amyloïde, quelques points seulement.

Reins : néphrite scléreuse diffuse, très légère dégénérescence hyaline des glomérules et des parois vasculaires. Néphrite dégénérative avec segmentation des tubes contournés, dégénérescence claire des anses de Henlé. Pas d'infiltration lymphogranulomateuse.

TROISIÈME OBSERVATION.

Blanche F..., âgée de 20 ans, bonne à tout faire, entre le 13 avril 1941, salle Ste-Jeanne, présentant un état infectieux secondaire à un accouchement prématuré le 20 mars 1941. d'une fille de 1940 gr., suivi d'une délivrance naturelle de 540 gr. On a noté cependant une rétention de caduque et une insertion marginale.

Tous les jours suivants, la malade a présenté de la diarrhée, des vomissements et quelques pertes vaginales. La fièvre s'est élevée à 40° après quelques oscillations, puis on a assisté à l'apparition d'un ictère avec présence d'urobiline dans les urines. Devant la persistance de cet ictère la malade nous est adressée.

Elle ne présente aucun autre antécédent qu'une sœur actuellement en surveillance dans un préventorium pour 3 mois. A 17 ans, cependant, elle voit apparaître sur le côté gauche du cou, des ganglions volumineux avec douleur dans le bras gauche. Traités par rayons ultra-violet ils disparaissent, mais réapparaissent indolores une semaine après la fin du traitement.

Elle présente donc à son entrée un ictère moins foncé que les jours précédents, associé à une teinte anémique particulière, sans prurit, ni bradycardie, ni gros foie, ni grosse rate, seulement une urobilinurie constante et présence passagère de sels dans les urines.

Bref, il s'agit d'un état infectieux intense, avec pouls petit mais régulier, tension artérielle à 8,5 - 3, anorexie, céphalée. On pense à une septicémie à perfringens, mais les deux hémocultures aérobie et anaérobie faites le 15 avril sont négatives.

L'anémie toujours intense oblige à faire de petites transfusions de sang.

La température continue à osciller, de façon irrégulière, avec élévation progressive jusqu'à 30 - 40° pendant 4 à 5 jours, puis défervescence progressive jusqu'à l'apyrexie pendant quelques jours.

Malgré plusieurs transfusions, l'état ne s'améliore pas, l'ictère régresse sensiblement, mais il persiste une anémie intense.

L'examen clinique reste très pauvre. L'adénopathie sus-claviculaire gauche est toujours volumineuse. Elle forme une grosse masse qui déforme le cou. On sent sous la peau, des ganglions mobiles, durs, bien délimités, non adhérents à la peau, sans tendance à la suppuration.

La radiographie pulmonaire est normale, elle permet de soupçonner un ganglion médiastinal.

La recherche de BK dans le liquide gastrique est négative.

Le 14 avril : numération globulaire : globules rouges : 2.740.000, globules blancs 14.900, hémoglobine 40, neutro 86, lympho 9, petits lympho 1.

Le 17 avril : résistance globulaire :

— sang total hémolyse initiale 48, nette 44, totale 32.

— sang oxalté : hémolyse initiale 50, nette 46, totale 34.

Le 6 mai : taux d'acide urique dans le sang 0 gr. 10 par litre.

Le 23 mai : l'état s'améliore, la malade se lève.

Le 7 juin : la température oscille de 38°8 le soir, à 36°8 le matin. La base gauche est légèrement mate.

Le 29 juillet : toujours aucun signe clinique justifiant cette température.

Le 15 septembre : intra-dermo-réaction à la mélitine négative.

Le 7 novembre : Ponction sternale, grosses cellules à protoplasma faiblement basophile, en dégénérescence graisseuse, et noyaux de type indifférencié, probablement de la série lymphoïde. Quelques éosinophiles, poly neutro 10, lympho 17, cellules indifférenciées 5 %, métamyélo 2 %.

Une biopsie des ganglions sus-claviculaires montre à l'examen histologique, la présence de cellules de Sternberg.

Le 8 mars : la malade reprend du poids. Les adénopathies ont régressé après 6 séances de radiothérapie.

Le 13 mai : la malade quitte le service pour aller au Vésinet, mais 6 semaines après elle entre de nouveau très fatiguée. Elle se plaint de douleurs abdominales sourdes, continues, surtout nocturnes, prédominant au côté droit.

La fièvre est toujours irrégulière, les adénopathies cervicales gauches ont un peu augmenté.

A l'examen : subictère généralisé prédominant à l'abdomen, conjonctives pigmentées, muqueuses très pâles. Les matières ne sont pas décolorées, les urines normales, ce qui évoque

plus l'idée d'un ictère hémolytique que d'une compression des voies biliaires.

Adénopathies : à gauche, 2 ganglions sus-claviculaires, 3 à 4 ganglions cervicaux, dont l'un est assez volumineux, un petit ganglion sous-angulo-maxillaire, un gros ganglion axillaire. A droite, un petit ganglion sus-claviculaire très interne.

Poumons : normaux.

Rate : non percevable.

Foie : son bord inférieur dépasse légèrement le rebord costal.

Numération globulaire : globules rouges 3.425.000, globules blancs 27.500, poly 77, éosino 1, grands mono 1, lympho 16.

La malade meurt le 13 juillet.

AUTOPSIE :

Abdomen : voies biliaires perméables, pancréas normal, vésicule contenant de la bile foncée.

Foie : dur, marbré, pesant 1 k. 850, amyloïdose probable.

Rate : ferme, brillante, amylose vraisemblable.

Reins : pâles, marbrés de taches jaunâtres, corticale jaune.

Plèvres : normales.

Poumons : normaux.

Cœur : normal, un paquet ganglionnaire induré devant les gros vaisseaux et des ganglions trachéo-bronchiques gauches.

Conclusion anatomique : mort par néphrose lipoïdique et amylose probable.

EXAMEN HISTOLOGIQUE.

Rein : sclérose dissociante très prononcée, éosinophilie, amylose médullaire probable, amas protidiques intra-canaliculaires et dissociation des cellules des tubes contournés par quelques foyers congestifs.

Foie : amylose très prononcée, pas de lymphogranulomatose.

Rate : scléreuse, dégénérescence amyloïde, macrophagie pigmentaire, pas de lymphogranulomatose.

CHAPITRE IV

LA LYMPHOGRANULOMATOSE MALIGNE MALADIE DU SYSTÈME RÉTICULO-ENDOTHÉLIAL

Quelque soit la cause de cette affection, un point semble bien établi, c'est qu'elle n'agit pas sur l'ensemble de l'organisme, mais présente une affinité particulière pour les cellules mésenchymateuses. La lymphogranulomatose maligne ne serait une affection du système lymphoïde ganglionnaire, qu'en tant que ce tissu est un des plus riches de l'organisme en éléments réticulo-endothéliaux. De même sont atteints la pulpe blanche splénique, les formations lymphoïdes du tube digestif, les adventives vasculaires, enfin plus rarement la moëlle osseuse, la pulpe rouge de la rate, les sinusoides du foie.

Les expériences de JUNKIN mettent en évidence le pouvoir pexique des cellules histiocytaires du granulome malin vis-à-vis des substances colorantes, en particulier le rouge neutre. L'histogénèse des lésions prouve d'ailleurs assez les relations de cette maladie avec le système réticulo-endothélial. FERRATA avait déjà soutenu cette notion, MM. FAVRE, CROIZAT et beaucoup d'auteurs contemporains la confirment.

Ce qui caractérise avant tout la lésion granulomateuse,

c'est le mélange et l'apparent désordre de ses éléments constitutants. Ce polymorphisme porte sur tous les éléments d'origine et de nature conjonctive qu'il tend à ramener à l'état indifférencié.

Les lymphocytes y sont constants. Toutes sortes de cellules plasmiques se retrouvent dans les lésions; à côté des plasmocytes ordinaires, de volumineux plasmazellen binucléés, des éléments plasmiques à granulations éosinophiles, à boules oxyphiles, à corps de Russel, qui établissent une transition entre les éosinophiles dont l'abondance et la variété sont très spéciales à la maladie de Paltz-Sternberg. Les mastzellen sont rares (INTROZZI), les polynucléaires neutrophiles sont fréquents, plus volumineux que normalement, on a signalé des myélocytes et des globules rouges nucléés.

A côté de ces éléments une place à part doit être faite à un type de cellules de grande valeur diagnostic, la cellule de Sternberg. C'est un élément beaucoup plus important, pourvu d'un protoplasma abondant, homogène, assez chromophile, mais elle est surtout caractérisée par son noyau très polymorphe, vésiculeux, avec nucléole métachromatique, et par ses formes de dégénérescence qui côtoient sans cesse des formes jeunes moins évoluées. Toutes ces cellules se logent au sein d'un tissu matriciel d'origine conjonctive modifié.

L'hyperplasie réticulaire est presque pure pendant la période initiale du moins. Les cellules réticulaires sont toujours modifiées, hypertrophiées, elles peuvent contenir des granulations lipidiques, par endroit elles se mobilisent. La prolifération fibreuse prend dans la maladie un développement considérable et précoce, les fibroblastes se multiplient, des trousseaux de collagène apparaissent aux dépens des fibres de réticuline. Les fibrocytes sont constants, d'autant plus nombreux que la lésion est plus ancienne et

ce sont eux qui en partie conditionnent l'apparition de la sclérose caractéristique sous forme d'épaisses travées sillonnant et découpant les nodules pathologiques.

Cette multiplicité cellulaire, née aux dépens de la cellule conjonctive primitive (FAVRE), la variété dans leurs proportions, dans leur mode de groupement sont caractéristiques de l'affection. Si l'on éprouve quelque difficulté à établir l'origine locale ou sanguine des polynucléaires neutrophiles, l'origine réticulaire des éosinophiles, des plasmocytes et des fibroblastes est incontestable. Dans le nodule granulomateux, les éléments d'importation sanguine et les figures de diapédèse sont rares à côté des processus de genèse tissulaire autochtone; les différenciations y sont très poussées, aboutissant à des éléments adultes, fort évolués, et à la sclérose dense. Elles peuvent s'arrêter, au stade d'histiocyte jeune, véritable figure intermédiaire entre l'hémohistioblaste primitif et la cellule de Sternberg, dont la double origine histiocyttaire et réticulaire est aujourd'hui admise.

La maladie de Hodgkin peut donc être considérée comme une réticulose granulomateuse, avec triple réaction réticulaire, hémopoïétique et fibrocytaire, à systématisation lymphoïde et paralymphoïde prédominante.

L'étude de la cuti-réaction tuberculinique chez les lymphogranulomateux a montré que ces malades présentaient un terrain spécial (HUGUENIN et FOULON). Tous les auteurs admettent que la cuti-réaction et l'intradermo réaction à la tuberculine sont habituellement négatives dans la lymphogranulomatose. Cette négativité n'est d'ailleurs pas constante au cours de l'évolution de la maladie. De plus FOULON constate que des intradermo réactions à l'histamine sont toujours positives chez ces malades ne réagissant pas depuis longtemps à la tuberculine.

Il est curieux de constater que les variations des réactions

cutanées à la tuberculine vont de pair avec certains troubles de floculation du sérum (réaction à la résorcine de Vernes). Les réactions de la syphilis sont habituellement négatives, parfois positives (MARCHAL).

Le taux d'albumine du sérum est variable, le rapport sérine-globuline est normal en période apyrétique, il tend à s'inverser en poussée thermique. Il est possible qu'un trouble général de l'organisme soit responsable des albumoses de Bence Jones, des substances protéiques voisines ou de l'indicamurie trouvées parfois dans les urines.

Enfin, le test de Gordon consiste en l'injection de suc tissulaire dans l'encéphale du lapin, suivie d'encéphalite en cas de positivité. Cependant, pour TURNER, JACKSON, PARKER et Mac NAUGHT, il ne serait pas spécifique de la maladie de Hodgkin mais en rapport avec la présence d'éosinophiles dans la substance injectée.

L'éosinophilie tissulaire et sanguine est en effet un signe important de la granulomatose maligne. Nulle part elle n'est aussi fréquente et ne fait davantage partie intégrante du tissu pathologique (FAVRE et GUICHARD). Elle marque d'une façon générale tous les états de sensibilisation de l'organisme : affections parasitaires, infections chroniques (lèpre, tuberculose), dermatoses prurigineuses, asthme et ses divers équivalents. Dans toutes ces manifestations n'est-elle pas la réponse soit de la moelle osseuse, soit du tissu conjonctif à l'action de substances nocives ? L'éosinophilie signalée à la suite de résorption de certaines albumines tissulaires en voie de désintégration (épanchements pleuraux) pourrait trouver la même explication. On observe des faits analogues après injection de certaines substances organiques, sécrétine (AUBERTIN), extrait hypophysaire (TEDESCHI), dans certains pneumothorax thérapeutiques où il est difficile d'attribuer la réaction éosinophilique à la présence de BK et l'on se demande si

dans ces cas comme d'ailleurs d'une façon générale dans la tuberculose elle n'est pas davantage liée à l'influence de certaines substances protéiniques. Des corps analogues à l'histamine ne seraient-ils pas les agents qui interviendraient en dernier ressort, qu'ils soient apportés par voie sanguine au cours d'un choc anaphylactique, ou libérés sur place au cours d'un conflit antigène anticorps dans les états allergiques.

La réaction éosinophilique n'est ni un test du choc anaphylactique, ni un témoin du choc hémoclasique comme l'ont montré PASTEUR VALLÉRY-RADOT et BLAMOUTIER, CLAUDE et Paul GIROUD. Elle se montre comme la traduction de la réponse du tissu mésenchymateux à certaines agressions, et se classerait en s'opposant à elles, dans le même cadre que les réactions escarifiantes des phénomènes d'Arthus et de Koch et que les réactions suppuratives à polynucléaires neutrophiles.

CHAPITRE V

PATHOGÉNIE DE L'AMYLOSE

Rôle des éléments réticulo-endothéliaux dans la genèse de l'amyloïde

La formation de la substance amyloïde est un problème bien discuté et non résolu. Cependant, à l'heure actuelle quelques données d'ordre histologique, chimique ou expérimental sont venues l'éclairer.

Depuis longtemps certains auteurs ont attiré l'attention sur l'importance des dépôts amyloïdes au voisinage des tissus les plus actifs. ASKANAZY a montré qu'au niveau du derme, la substance amyloïde se dépose toujours vers les glandes sébacées et sudoripares, cellules dont le fonctionnement est particulièrement intense. Dans un cas d'amylose généralisée, DOMAGK constate que le rein atteint de sclérose consécutive à une lithiase est indemne, tandis que le rein normal est infiltré. OBERLING note le cas d'un homme atteint d'amylose, chez qui le foie présentait des lésions de cirrhose nettement circonscrites; ce foie était fortement infiltré d'amyloïde dans les parties saines, tandis que le terrain cirrhotique n'en montrait pas trace.

Ces faits concordent à démontrer le rôle spécifique important des cellules au contact desquelles apparaît cette substance. Il est donc naturel de considérer, parmi les élé-

ments mésenchymateux, le système réticulo-endothélial comme fondamental dans la production de l'amylose. Dès 1921, KUCKINSKI avait entrevu ce rôle. Plus tard, DOMAGK remarqua l'apparition de l'amyloïde autour des éléments dont le pouvoir phagocytaire est le plus marqué. Et d'ailleurs, si l'on examine les dépôts très jeunes, on peut voir qu'ils débutent toujours où ce tissu existe (SMETAMA).

Le tissu réticulo-endothélial apparaît donc comme un facteur local jouant un grand rôle dans la production de l'amyloïde. Son action peut d'ailleurs être approfondie par des études chimiques ou expérimentales.

Des données précédemment rappelées, il ressort que la substance amyloïde est de nature protéique.

Dès 1894, la découverte de l'acide chondroïtine sulfurique avait paru des plus importantes dans sa formation. Après une période d'oubli, son intérêt s'est de nouveau accru à cause de sa présence dans l'héparine, et d'une façon plus générale dans tous les corps donnant les réactions métachromatiques.

Les travaux de HOWEL, de JORPES, de BEST ont contribué à faire connaître l'héparine, substance anticoagulante naturelle extraite des tissus, principalement du foie, qui se combinerait avec la prothrombine, empêchant ainsi sa transformation en thrombine et la coagulation du sang. C'est une substance de nature glycoprotéique (MAGAYO, GOMARASCA). Ses principales caractéristiques chimiques sont la réaction métachromatique, la précipitation par l'acétate de plomb, enfin sa forte teneur 40 % en acides mucoïtine et chondroïtine sulfurique.

Or ce sont là aussi les caractères principaux des granulations métachromatiques des mastocytes qui, pour HOLMGREN (1938), formeraient une glande tissulaire sécrétant l'héparine. Ces éléments libres, autochtones, du tissu con-

jonctif sont rares chez l'homme, mais leur nombre peut s'accroître au cours de certains états pathologiques : scarlatine (SMIRNA, ZAMKOWA, 1926), maladie de Chauffard Still, amyloïdose (CAZAL, 1941), urticaire pigmentaire, où leur grand nombre a conduit certains auteurs à l'hypothèse de la nature histaminique de la sécrétion mastocytaire (JADASSOLU, CIVATTE).

En plus d'une prolifération autonome par mitose, ils peuvent provenir d'une différenciation locale d'histiocytes, comme l'ont montré les travaux de DOWNEY (1911), ALFEJEV (1924), ARAI (1925), et NAKAJIMA (1928). Ils ne peuvent fixer les colorants vitaux, mais leurs fonctions, présumées (rôle trophique tissulaire, rôle possible dans la coagulation du sang, les font entrer dans le système réticulo-endothélial dont ils représenteraient une portion glandulaire.

EHRSTROM vient de publier à ce sujet d'intéressantes recherches (1939) qui peuvent se résumer en 3 points :

1) Si l'on abandonne, dans un récipient stérile, du sérum d'homme normal auquel on ajoute 1 à 10 % de chondroïtine sulfate de calcium, pendant un à deux mois, ce sérum une fois desséché au bain-marie présente toutes les réactions de la substance amyloïde. Au contraire, du sérum non traité, mais abandonné le même temps, puis desséché, ne donne aucune de ces réactions; il en est de même du sérum traité mais desséché immédiatement.

2) L'adjonction d'acide chondroïtine sulfurique ou d'héparine à un sérum modifie sa précipitation partielle par le sulfate de sodium ou d'ammonium, dans le sens d'une augmentation de la fraction globulinique. Mais EHRSTROM insiste sur le fait que le taux de globuline n'est pas augmenté comme l'on peut s'en rendre compte en le dosant par ultra-centrifugation (mêmes résultats que MOLL, GEHL, FISCHER). Seules, sont modifiées les propriétés des protéi-

nes sériques. En définitive, d'après EHRSTROM toutes les hyperglobulinémies connues en clinique ne seraient que des « apparences » provoquées par des modifications des protéines sériques.

3) L'adjonction d'acide chondroïtine sulfurique ou d'héparine à un sérum provoque :

- une formo-gel-réaction positive;
- une augmentation de la vitesse de sédimentation;
- une réaction de Takata-Ara positive;
- une coagulation du sérum à une température relativement basse;
- une augmentation de la viscosité du sérum.

Les constatations d'EHRSTROM infirment donc la théorie de SCHMIEDEBERG : l'acide chondroïtine sulfurique déclencherait la formation de l'amyloïde en modifiant les propriétés des protéines sériques. L'hyperglobulinémie ne serait qu'apparente et due elle aussi aux changements de ces propriétés. Et là encore le système réticulo-endothélial aurait un rôle primordial.

Du Bois, après blocage par injection intraveineuse de collargol et de caséine chez des lapins, puis dosage de l'azote non protéique, azote total, sérine, globuline et pression colloïdo-plasmatique, a obtenu les résultats qui confirment l'origine cellulaire de ces variations des protéines sériques. Il y a tout lieu de penser en effet que l'acide chondroïtine sulfurique se forme en partie dans les granulations des mastocytes, qui ne sont autres que des histiocytes transformés dans un sens sécrétoire.

Certains auteurs reconnaissent aux plasmocytes une action à peu près identique sur les protéines sériques. Dans un article récent, LEMAIRE et MALLARMÉ soulignent ce rôle dans les myélomes et leucémies à plasmocytes, avec ou non protéinurie de Bence Jones, MM. DUVOIR, LAYANI, PADOVANI et LAUDAT dans 3 cas de myélome multiple. Dans

l'un et l'autre cas, il s'agit d'une maladie du système mésentymateux.

L'hyperplasie affecte presque toujours la cellule plasmocytaire. Qu'elle se présente sous forme de lymphocyte, de myéloblaste ou d'histiocyte plasmocytaire, elle est généralement atypique, son noyau est excentrique, parfois multiple, la chromatine n'est pas toujours disposée en rayons de roue, le protoplasma peut contenir des granulations acidophiles.

Il est bien connu que la plupart des affections chroniques où l'on constate de l'hyperglobulinémie, s'accompagne d'une plasmocytose sanguine ou tissulaire notable. Il est possible que le plasmocyte soit le support de cette fonction albumineuse. Les vacuoles de son protoplasma seraient le test de l'activité protidogène de cette véritable glande sécrétoire unicellulaire.

Ce fait n'est pas isolé en pathologie : la cellule réticulo-endothéliale en offre d'autres exemples dans les maladies de Gaucher, de Niemann-Pick, de Schuller Christian où elle se charge des cérébrosides, des phosphatides, de la cholestérine qu'elle élabore en excès.

Il est possible qu'intervienne l'activité métabolique de la cellule en état d'hyperplasie. Cette réaction est la réponse du mésenchyme actif à toute incitation engendrée par l'irruption dans le sang d'une substance hétérogène et cette réponse est une augmentation des albumines à grosse molécule.

L'expérimentation a fourni elle aussi un gros appoint à la connaissance pathogénique de l'amylose. Elle existe spontanément chez beaucoup d'animaux et peut être reproduite chez eux expérimentalement. L'animal de choix est la souris.

Autrefois, les premiers auteurs avaient utilisé soit du

pus de sujets amyloïdes (BIRSCH HIRSCHFELD), soit des microbes (BOUCHARD et CHARRIN). Mais il fut vite démontré que les suppurations aseptiques produites avec l'huile de thérébentine sont aussi amyloïdogènes que les plaies infectées (CZERNY, LUBARSH, NOWACK).

Peu à peu se fait jour la notion que la dégénérescence amyloïde est due à l'action toxique des produits albumineux dégradés, mis en liberté par le processus suppuratif. C'est ainsi que NOWACK produit l'amylose en injectant à des poules du bouillon putréfié, LETTERER en greffant dans la paroi abdominale de souris saines, des rates amyloïdes.

Reprenant ces expériences, DOMAGK, en vue d'étudier les capacités phagocytaires du tissu réticulo-endothélial, injecte à des souris des cultures microbiennes qui provoquent une activité phagocytaire remarquable des cellules endothéliales du foie et de la rate. Elles agiraient sur les microbes et polynucléaires altérés et transformeraient ces albumines dégradées en amyloïde. Ces résultats sont encore plus probants si l'on prépare l'animal par injection de 0 cc. 2 d'émulsion microbienne, en quelques minutes apparaissent les dépôts amyloïdes.

Dans le même sens, KUCZINSKI, en 1923, étudie les modifications du système réticulo-endothélial chez les souris abondamment nourries en albumines (fromage de Hollande et pain) chez toutes apparaît l'amylose. En fait, l'injection de caséinate de soude (nutrose) donne les mêmes résultats et c'est depuis lors la méthode de choix pour produire l'amylose expérimentale (en France : ACHARD et ses élèves, HADJGEORGES).

LETTERER reprend ces expériences, il l'injecte à doses variées, constate qu'il n'y a aucun rapport entre la quantité de protéine administrée et la quantité de substance amyloïde formée et infirme l'influence spécifique de la caséine, car d'autres substances (zéïne, nucléïne, gélatine), don-

nent les mêmes résultats. Il pense alors que ces albumines agissent par phénomènes de choc et provoque l'amylose par injection de corps simples à l'état colloïdal (soufre, fer, sélén). D'autres arguments plaident d'ailleurs en faveur de cette théorie, chez les chevaux utilisés pour la préparation de sérums et qui subissent ainsi de nombreux chocs microbiens, l'amylose est fréquente.

D'autre part, STOENER cite 19 cas d'amylose essentielle marqués à leur début par un état anaphylactoïde (asthme, eczéma, urticaire). On connaît le rôle important du système réticulo-endothélial dans les phénomènes de choc et d'anaphylaxie. Tous les auteurs sont d'accord pour reconnaître qu'un blocage pratiqué avant l'action déchaînant, atténue sensiblement le choc. De même, le blocage pratiqué avant l'injection préparente diminue la sensibilisation, et le choc qui se réalise par la suite est léger et atypique. Or, en 1927, SMETAMA a constaté que le blocage des cellules réticulo-endothéliales par injection intraveineuse d'encre de Chine empêche la formation et la fixation de l'amyloïde, de même l'injection de nutrose est aussi sans effet chez l'animal splénectomisé.

Il reste à savoir par quel mécanisme agit ce choc pour produire la substance amyloïde. Il détermine un trouble sanguin total, portant à la fois sur le plasma et les éléments figurés avec libération de fer. L'équilibre des protéines sanguines est bouleversé, le taux des globulines augmente considérablement pouvant atteindre 90 %. LETTERER constate en effet que tous les procédés avec lesquels il a obtenu l'amylose provoquent cette élévation plus ou moins considérable de la proportion des globulines. Il observe que la plupart des processus qui conduisent à l'amylose (tuberculose, suppurations pleurales prolongées, abcès du poumon, ostéites fistulisées, néphrites) entraînent le même déséquilibre des protides. Dans la maladie de Hodg-

kin le rapport sérine-globuline est normal en période apyrétique mais tend à s'inverser en poussée thermique (DELLA VOLTA et PANICI) comme s'il y avait production de globuline dans les foyers granulomateux à ce moment. Et si dans certaines expériences d'amylose massive, l'hyperglobulinémie peut faire défaut c'est justement, affirme LETTERER, en raison de la transformation de tout l'excès de globuline en matière amyloïde.

Or, les travaux de SCHMIEDEBERG faisaient de la globuline, la substance mère de l'amyloïde. S'appuyant sur ces faits, LETTERER considère cette hyperglobulinémie comme la cause immédiate de la « floculation » protéique et de l'amylose.

Au cours du choc, l'équivalent histaminique s'élève aussi, cependant l'histamine n'a aucune action sur l'allongement du temps de coagulation habituellement observé (DALE et LANDLOW). Ce fait n'a pu être expliqué que récemment par WATERS, MARKOWITZ et JAKES, qui constatent une libération d'héparine simultanée à la libération d'histamine.

Si l'on admet ces hypothèses, l'état colloïdoclasique spontané ou provoqué, soit expérimentalement, soit par les déchets protéiques issus des foyers de suppuration ou des lésions granulomateuses, provoquerait une double réponse histaminique et héparinique. Si la première est très marquée, des signes de choc apparaissent, sinon elle passe inaperçue. Néanmoins, la libération d'héparine, donc d'acide chondroïtine sulfurique, modifie les propriétés des protéines sériques. Celles-ci sont prédisposées à flocculer sous forme d'amyloïde.

Cependant, BEZANÇON, MATHIEU, P. WEILL, GUILLAUMIN et WAHL ont montré la fréquence de cette hyperglobulinémie dans la tuberculose, la syphilis secondaire, les cirrhoses (ABRAMI, WALLICH), les insuffisances thyroïdiennes

(LÖPER), la maladie de Osler, tous les états cachectiques, toutes les suppurations. Or, l'amylose n'est pas si fréquente. Il faut donc admettre qu'à ce trouble protidique s'ajoute un facteur local qui favorise la transformation des globulines d'origine tissulaire en amylose et son dépôt au contact surtout des éléments réticulo-endothéliaux.

Quel est ce facteur ? surcharge en acide chondroïtine sulfurique agissant par modification du PH tissulaire ou par sa teneur en soufre, ferments spéciaux sécrétés par les cellules conjonctives ou épithéliales.

Ce facteur local rendrait compte des dépôts de substance amyloïde en dehors de toute amylose déclarée, de l'amylose localisée à un seul organe ou un seul tissu, des tumeurs amyloïdes. La dégénérescence amyloïde localisée représente, dans ces conditions, une modalité réactionnelle particulière du mésenchyme. Elle prend place à côté des troubles locaux du métabolisme tissulaire, de quelque nature qu'ils soient.

L'amylose nous apparaît donc aujourd'hui comme une maladie de métabolisme, due probablement à un trouble du métabolisme des protides.

Nous avons vu qu'elle n'était imputable, ni à une action microbienne, ni à une action toxinique, mais à l'action toxique des produits albumineux dégradés mis en liberté dans les processus suppuratifs ou les foyers granulomateux.

Pour Du Bois, le système réticulo-endothélial intervient dans cette dégradation des déchets albuminuriques : albumines figurées (leucocytes, hématies, bactéries), ou non figurées qu'elles soient d'origine étrangère ou non. Il y aurait à la fois fixation des albumines, digestion et élaboration même, à partir d'elles d'autres protéines telles l'amyloïde par phénomène de choc, dû à la combinaison

brutale et violente de ces antigènes détruits avec des anticorps.

Dans la granulomatose maligne comme dans les suppurations, l'abondance des leucocytes et leur action fermentative semblent jouer un rôle important dans ce métabolisme protidique.

En 1903, ERBEN avait trouvé dans le sang de leucémie myélogène, après 70 heures de séjour à l'étuve, une notable augmentation des peptones et des albumoses. De tels résultats firent admettre l'existence d'un ferment tryptique mis en liberté par la mort de ces éléments (BEAUJARD, FIESINGER, CURCHMANN et GAUP). Ce phénomène est de même ordre que celui signalé dans l'histolyse des tissus (LACASSAGNE et GRICOUROFF), dans la radiothérapie des tumeurs (LOEPER, DEBRAY, TOURNET), ou de leucémie myéloïde (LOEPER, MOZZICONACCI). L'excès d'albumines libérées peut provoquer dans certains cas des accidents brutaux allant à la syncope, on constate une augmentation de l'azote résiduel, des polypeptides, qui par décarboxylation peuvent donner des bases aminées toxiques et de l'histamine responsable de certains chocs.

Cette notion protéolytique se retrouve dans toutes les suppurations et tous les syndromes où les polynucléaires abondent, et il doit en être de même dans la granulomatose maligne.

En outre, cette influence fermentative a comme conséquence un anti-ferment protéolytique intimement lié aux albumines et aux lipides du sérum. D'après les auteurs cet anticorps agirait contre toute action protéolysante de l'organisme.

Enfin, les leucocytes n'ont pas seulement la propriété de sécréter des ferments dissociants ou lytiques, ils peuvent aussi émettre des ferments de coagulation. L'étude des hémolysines et des agglutinines nous apprend que ce

sont deux temps de la réaction contre un même antigène. Dans la circonstance, les équilibres colloïdaux sont rompus, il peut y avoir précipitation des micelles, floculation sous l'action d'un ferment. Peut-être en est-il de même dans la formation de la substance amyloïde, ces divers stades aboutissant à la précipitation d'un gel protéique dans les espaces tissulaires, entre les cellules et l'endothélium vasculaire, formant la substance amyloïde.

Ces faits sont mis en évidence dans un cas d'amylose aiguë de COSTE, M^{lle} GAUTHIER-VILLARS et KREIS, dans deux cas de SALLES et BRAILLON, après injection de crisalbine chez des tuberculeux et évolution rapide vers la mort. DOUBROV se demande si cette précipitation de l'amyloïde n'a pas été brutalement déclanchée par le traitement aurique, expliquant l'apparition des symptômes morbides après les premières injections, et il suppose que le « sol » polypeptidique dont dérive la substance amyloïde et provoqué par la tuberculose, s'est précipité sous forme d'un « gel » par l'action de la crisalbine. Ce sel d'or contient une molécule soufrée. On a bien accusé le soufre de l'acide chondroïtine sulfurique dans la précipitation de la substance amyloïde. Les expériences de LETTERER et DOMAGK montrent aussi la possibilité de sa formation instantanée après injection de soufre colloïdal.

A côté des formes lentes, cachectisantes existe donc une amylose aiguë. Elle met mieux en évidence l'importance du choc dans la genèse de l'amylose, l'action préparente d'un facteur général souvent réalisé, et l'action locale catalytique d'un mécanisme légèrement entrevu mais encore mystérieux.

CONCLUSIONS

— L'amylose n'est pas rare dans la maladie de Hodgkin puisque 38 cas sont déjà décrits dans la littérature. Nous avons observé plusieurs fois cette association et d'après certaines statistiques elle s'élève à 2,45 % des cas d'amylose.

— Le fait que deux maladies aussi rares coexistent si souvent n'est pas fortuit puisqu'elles atteignent le même système. En effet, la maladie de Hodgkin présente une affinité particulière pour les cellules mésenchymateuses et la substance amyloïde se forme de préférence au contact de ces cellules.

— C'est un corps protéique complexe voisin des globulines du sérum. Elle apparaît comme un dépôt intercellulaire, semblable à une substance fondamentale anormale, et le rôle du tissu réticulo-endothélial dans sa formation pourrait se résumer ainsi :

— Un état colloïdoclasique naît sous l'action toxique des produits albumineux dégradés mis en liberté dans les foyers granulomateux. Le système réticulo-endothélial réagit à ce choc par une double réponse histaminique et héparinique. Cette libération d'héparine, par l'intermédiaire de l'acide chondroïtine sulfurique, modifie les propriétés des protéines sériques dans le sens d'une augmentation de la fraction globulinique. Celles-ci sont prédisposées à flocculer sous forme d'amyloïde.

— Mais la banalité de l'hyperglobulinémie dans les différents états pathologiques et la rareté de l'amylose conduisent à faire jouer un rôle important à un facteur local, catalytique. Grâce à lui se produirait au contact des cellules réticulo-endothéliales, la précipitation d'un « gel » amyloïde.

— Enfin l'association de ces deux affections apporte un facteur de plus aux connaissances acquises sur l'amylose en précisant l'importance des métabolismes cellulaires dans sa formation, que ce soit l'action des mastocytes par leur sécrétion d'héparine, des plasmocytes par leur activité protidogène ou des polynucléaires par l'élaboration de ferments leucocytaires qui favorisent sa floculation.

Vu : le Doyen de la Faculté,
BAUDOUIN.

Vu : le Président de thèse,
FIESSINGER.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
Gilbert GIDEL

BIBLIOGRAPHIE

- ABRAMI (P.). — Forme azotémique pure de l'amylose. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 8 mai 1931.
- ABRAMI, Mme Bertrand FONTAINE, LICHTWITZ, LAUDAT. — Etudes sur l'amylose rénale. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 10 juillet 1931.
- ACHARD, BARIÉTY, CODOUNIS et HADJIGEORGES. — Amylose expérimentale. *C. R. Soc. Biol.* 108, 707, 1931 et 109, 1932.
- ACHARD, BARIÉTY, VERNES. — Amylose et pigment ferrique. *Ann. Anat. Path.*, 10 mai 1932, n° 5.
— Sur deux cas d'amylose généralisée. *Ann. Anat. Path.*, mars 1933.
- ALFEJEW (S.). — Die embryonale histogenese der zellformen der lockeren Bindegewebe der Säugetiere. *Folia Haemat.* 30, III, 1924.
- ALTNOW (HO.). — Renal amyloidosis. *Arch. Int. Med.* 63, 249, 1939.
- ARAI (S.). — Über die Entstehung der histiogene Mastzellen. *Tohoku Ig. Kw. Z.* 8, 433, 1925.
- ARNDT. — Re und Amyloid. *Verhandl. d. dtsh. pathol. Gesellschaft Munich*, 1931.
- ASKANAZY. — Ueber amyloi der Mamma und die Abhängigkeit der Amyloideblagerung von der Organfunktion. *Ziegless Beitr.* 71, 583, 1923.
- BARIÉTY. — Amyloïdose. *Semaine des Hôp. de Paris*, 49, 845, 1935.

- BENNHOLD. — Rouge Congo. *Deutsches Arch. f. klin. Med.*, t. CXLII, 1923, 32.
- BERNARD (Et.). — Eosinophilie. *Les Annales de Médecine*, février 1930.
- BEST (C.H.). — Heparin and thrombose. *British Med. J.*, 977-981, 1938.
- BEZANÇON (F.). — L'hypersécrétion mucineuse et l'éosinophilie dans l'asthme. *Biologie Médicale*, janvier 1942.
- BEZANÇON, JACQUELIN, CELICE. — Amylose curable. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 9 juillet 1926.
- BRULÉ. — Amylose rénale, problèmes actuels. *Path. Méd.*, 2^e série, 1932.
- BRULÉ, HILLEMANT, DELARUE, NETTER. — Sur un nouveau cas de mort au cours de la crise d'asthme. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 31 mai 1935.
- BRULÉ, LAUDAT, LENÈGRE. — Les lipides dans l'amylose. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 11 juillet 1930.
- CAZAL (P.). — Mastocytes, mastocytoses, histamine et héparine. *Soc. Méd. et Bio. Montpellier*, 30 janvier 1942.
- Les réticulopathies et le système réticulo histiocytaire. Vigot, 1942.
- CESTAN, SANDRAIL, LABRO. — Rouge Congo. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 26 juin 1933.
- COSTE, Mlle GAUTHIER-VILLARS, KREIS. — Néphrite due à l'or. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 14 déc. 1934.
- DELARUE (J.) et THOREL (M.). — Amyloid tumor of fallopian tube. *Ann. Anat. path.* 15, 1050-1054, déc. 1934.
- DIERYCK. — Rouge Congo. *Revue belge s. med.*, sept.-oct. 1929.
- DICK (G.F.). — Amyloïdose et hyperglobulinémie. *Tr. A. Ar. Physi.* 52, 246, 1937.

- DOMAGK (G.). — Untersuchungen über die Bedeutung des res für die Vernichtung von Infection serregern und für die Entshung des amyloids. *Virchows Arch.* 253, 594-638, 1924.
- DOWNEY (H.). — Die Entstehung von Mastzellen aus lymphocyten und plasmazellen. *Verhandl. d. dtsh. Anat. Gesellsch.*, 25°, Tagung 74, 1911.
- DU BOIS (A.-H.). — Variations des albumines et de la pression colloïdo osmotique du sérum sanguin sous l'influence du blocage RE. *CR. Soc. Biol.* 108, 637, 31.
— Physiologie du SRE au point de vue de ses applications à la médecine. *Biol. Méd.* 28, 1-30, 1938.
- DUSTIN (A.-P.). — Quelques mots à propos du blocage du S RE. *Arch. Intern. Med. Exp.* 3, 681-687, 1927.
- EHRSTROM. — Chondroitinschwefelsäuren, Heparin, albuminurie, amyloid und serumproteine. *Acta. Med. Scand.* 101, 551, 1939.
- FAHR. — Handhich da spezellen pathologischen. *Anatomie und Histo.*, vol. VI, p. 132, 24.
- FARS (L.) et FERRIS (H.-W.). — Multiple myeloma associated with nobular deposits of amyloid in muscles and joints with Bence Jones protéinurie. *Arch. Int. Med.* 64, 820-833, oct. 1939.
- FALCONER. — Amyloid tumor of trachea and large bronchi with symptoms of dyspnea. *Acta otolaryngo.* 26, 353-357, 1938.
- FAVRE et COLRAT. — Adénie éosinophilique prurigène et pseudo cancers des ganglions lymphatiques. *Paris Médical*, n° 8, 21 fév. 1925.
- FAVRE, CROIZAT, GUICHARD. — Les formes anormales de la granulomatose maligne. *XXII^e Congrès fr. de Médecine*, Paris, 1932.
- FERRAR (I.), GOVANTES (J.). — Primary cutaneous amyloidosis. *Vida uneva* 39, 244-271, april 1937.

- FIESSINGER (N.). — Les ferments des leucocytes. *Masson*, édit. 1923.
- FOULON (P.). — La place nosologique de la lymphogranulomato-
matose. *Thèse Paris*, 1932.
— Les lésions hépatiques de la lymphogranulomatose ma-
ligne. *Ann. d'Anat. path.* t. VIII, n° 7, oct. 1931, p. 975.
- FOULON (P.) et LESBRE. — Quelques études expérimentales
sur la lymphogranulomatose. *Ann. d'Anat. path.*, t. VIII,
n° 5, mai 1931, p. 477-483.
- GSELL (O.). — Miliare generalisierte granulomatose mit ein-
gelagertem amyloid. *Beitr. z. path. anat. u. z. Allg. path.*
81, 426-440, déc. 1928.
- GUICHARD. — Lymphogranulomatose. *Thèse Lyon*, 1933.
- HADJIGEORGES (E.). — Le problème de l'amylose. *Thèse Paris*,
1933, n° 616.
- HANSEN. — Ein Beitrage zur chemie der alyloidentartung. *Biol.*
Zeitschr., 13, 1939.
- HOLMGREN (H.) et WILANDER (O.). — Bietrag zur kermitnis
der chemie und Funktion der Ehrlichschen mastzellen.
Zeits. f. mikr. anat. Forsch. 42, 242-278, 37.
- HUGUENIN et FOULON. — Quelques recherches biologiques
dans la lymphogranulomatose. *Ann. d'Anat. path.*, t. VIII,
n° 7, oct. 1931, p. 980).
- JORPES (E.) et BERGSTROM. — Heparin, mucoitin polysulfu-
ric acid. *J. of. Biol. ch.*, 118, 447, 1937.
- KRAVKOW. — Beitrage zurchemie-deriamyloidentarung. *Arch.*
f. exp. path. n. pharmak 40, 1897.
- KUCZINSKI. — Vergleichendr Untersuchungen zur pathologie
der abwehrleistung. *Virchows Arch.* 234, 300, 1921.
- LACASSAGNE et GRICOUROFF. — Action des radiations sur les
tissus. *Masson*, éd. 41.
- LABBÉ, BOULIN, BERTRAND. — Amylose hépatique. *Ann. de*
Méd. 37, 40, 1935.

- LEMAIRE (A.) et MALLARMÉ (J.). — Myélomes et leucémies à plasmocytes. *Semaine des Hôp. de Paris*, janvier 1942.
- LETTERER. — Etudes expérimentales. *Zeiglers Beitr.* 75, 486, 1927.
- LIPSTEIN. — Valeur du rouge congo. *Arch. I. Med. Sc.* 195, 205, 1938.
- LŒPER, DEBRAY, TOURNET. — Radiothérapie des tumeurs. *CR. Soc. de Biol.* 1924.
- MAGAYO. — Studien über Gewebsmastzellen. *Zentrabl. f. allg. path.* 43, 289, 1928.
- MARCHAL, MAHONDEAU, CAMPOYER. — Formes azotémiques de l'amylose rénale. *Le Monde Médical*, 1 fév. 1933.
- MARCHAND (J.). — Formes particulières de l'amylose rénale. *Thèse Paris*, 1932.
- MASSON. — Epithélioma à stroma amyloïde. *CR. de l'Ass. des Anat.* 18^e réunion, 1933.
- MEYER (M.). — Lymphogranulomatose und amyloïdosc. *Berl. Klin. Woch.* n° 35, 1920.
- MORIKAN (S.). — Effet du blocage RE sur le développement de l'amylose. *Tr. Soc. path. Japo.* 25, 482, 1935.
- MEDLAR (E.-M.). — An Interpretation of the nature of Hodgkin's disease. *Amer. J. path.* 499, 1931.
- NAKAJIMA (Y.). — Etudes sur les Mastzellen tissulaires. *Jikken. Ig. z.* 12, 311, 1938.
- OBERLING (CH.). — Le problème de l'amylose. *Ann. Anat. path.*, juil. 1927, p. 733.
— Goitre amyloïde. *Ann. Anat. path.* 4, 125-132, fév. 1927.
- ODDI. — Uber das Verhalten der chondroitinschwefelsaure in der amyloidbiler. *Arch. exp. path. n. pharma.* 33, 1894.
- POLONOVSKY, GRANCLAUDE, BOULANGER. — Relation entre néphrose lipoïdique et amylose rénale. *Ann. Anat. path.*, juillet 1931.

RATHERY. — Amylose rénale, néphropathies et néphrites. *Leçons cliniques*, 1934.

ROSEMBERG. — Clinique de l'amylose. *Deutsch Medi*, 16 janv. 1931.

ROSEBLATT. — Amyloidosis and amyloid nephrosis. *An. Int. Sc.* 186, 558 oct. 33.

— The clinical manifestations of amyloidosis. *Ann. Int. Med.* 8, 678, 1934.

SALLES et BRAILLON. — Néphrite et amylose. *Revue de la tuberculose*, 1933.

SCHALONG. — Lymphogranulomatose und amyloidose. *Virchows. Arch. f. path. Anat. Berl.* 1925, CCLVII, 15, 22.

SCHAPINO. — La néphrose lipoïdique. *Arch. of ruben Medi.*, t. XLVI, n° 1, juillet 30.

SCHMIEDEBERG. — Ueber Stickstoffhaltige Kohlenhydrat Verbindungen der Eiweisstoffe. *Arch. f. exp. path. n. pharmak.* 87, 1920.

SCHUGT (P.). — Lymphogranulomatose und Amyloid. *Frankfurt Ztschr. f. path. Munch et Wiesb.* 1921, XXVI; 1576164.

SEZARY (A.). — Nosologie de l'urticaire pigmentaire. *Bull. Méd.* 50, 211, 1936.

SEZARY, LEVY, COBLENTZ et CHAUVILLON. — Dermographisme et mastocytose. *Bull. Soc. Derm. Syph.* 359, 1936.

SMETAMA. — Amylose et tissu réticulo-endothélial. *Jour. of exp. med.*, 1 avril 27.

SPADOLINI. — Quelques nouveaux aspects fonctionnels du SRE. *Le Sang*, 7, 653, 33.

STERNBERG (C.). — Die lymphogranulomatose. *Klinische Woch* n° 12, 19 mars 1925.

— Relation of lymphogranulomatose to reticulo endotheliosis. *Ergebn. d. allg. path. m. path. anat.* 30, 176, 1936.

STEWART (H.-L.). — Etude étiologique sur la maladie de Hodgkin. *J. Lab. and cl. M.*, t. XVIII, p. 281, 1936.

- SUNDERMAN (F.-W.). — Protéosurie dans la néphrose amyloïde. *M. Clin. natl.* 19, 177, 1935.
- TOURAINÉ. — Maladie amyloïde. *Gaz. des Hôp.*, 14 et 23 juillet 1910, p. 1143).
- VIDAL. — La maladie amyloïde. *Gaz. d. Hôp.*, 1753 et 1785, 1936.
- VILLARET, Justin BEZANÇON et RUBENS DUVAL. — Rhumatisme amyloïde. *Presse Médicale*, 987, 1941.
- WALDENSTROM. — Formation et disparition de l'amylose. *Acta Chirurgica Scandi.*, t. LVIII, fasc. 6, juillet 1928.
- WEISSMAN NETTER. — Lymphogranulomatose maladie frontière. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 15 fév. 1932.
-

